FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE N° 185

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D' ETAT)

par

Elisabeth PLICQUE, née MASCOT
née le 11 Décembre 1937, à TOULOUSE, Haute-Garonne

Présentée et soutenue publiquement le

Contribution à l'étude de l'HEMOSIDEROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE
Exploration par microscopie électronique
Epreuves au radiochrome et au radiofer
Radiocardiographie isotopique
Essais thérapeutiques
(A propos d'une observation)

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1965 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Elisabeth PLICQUE, née MASCOT

née le 11 Décembre 1937, à TOULOUSE, Haute-Garonne.

Présentée et soutenue publiquement le

Contribution à l'étude de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique. Exploration par microscopie électronique. Epreuves au radiochrome et au radiofer. Radiocardiographie isotopique. Essais thérapeutiques. (à propos d'une observation)

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

15/3/1965

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Gailliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Haiphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Pièdelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Gl.)
—	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	OHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)

	MM.
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOFF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	GOUJARD (R.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	GORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique medico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	N...
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GABROL (C.)	Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Anatomie pathologique	COUVOSIER (Ch.)	Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
		Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Physique médicale	GREMY (F.) ROUGAYROL (J.-C.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. a. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. a. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546023_0035

A la mémoire de mon Père

A ma Mère

A mon Mari

A mes Enfants

A toute ma famille

Je remercie le Professeur Julien Marie,

Professeur de la Clinique Médicale Infantile et de Pédiatrie Sociale,

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades,

Officier de la Légion d'Honneur,

qui m'a fait le grand honneur de bien vouloir présider cette thèse.

Je remercie

Le Docteur Paul LAJOUANINE, Chef de Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier de Créteil,

Le Docteur Jean CANET, Assistant du Service,

qui m'ont suggéré le sujet de ma thèse.

Je remercie

Le Professeur M. BESSIS
Directeur de l'Ecole des Hautes Etudes
Centre National de Transfusion Sanguine

Le Docteur J. BRETON-GORIUS
Chef de Laboratoire de Microscopie Electronique à la Faculté de Médecine

Le Professeur Agrégé T. CAULET
Chef de Laboratoire d'Anatomie Pathologique du Centre Hospitalier de Versailles

Le Docteur A. COLLET
Sous-chef de Groupe de Recherche au CERCHAR

Le Docteur A. COMBRISSON-LE BOLLOCH
Chef de Laboratoire, du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de l'Hôpital St-Antoine

Le Professeur Agrégé P. de VERNEJOUL
Service Hospitalier Frédéric Joliot
Département de Biologie
Commissariat à l'Energie Atomique

Sans eux je n'aurais pû mener à bien ce travail.

Je remercie mes autres Maîtres dans les Hôpitaux où j'ai fait mes stages.

Le Professeur M. AUBRY
Le Professeur J. BERNARD
Le Professeur R. COUVELAIRE
Le Professeur R. DEGOS
Le Docteur R. EVEN
Le Professeur L. de GENNES
Le Professeur Agrégé J. GRASSET
Le Professeur M. MOUQUIN
Le Professeur Cl. OLIVIER
Le Professeur J. PATEL
Le Professeur G. RENARD
Le Professeur R. WORMS

J'exprime ma reconnaissance

au Docteur M. MARTINY
Professeur à l'Ecole d'Anthropologie

qui ne m'a pas ménagé ses conseils et encouragements.

I - INTRODUCTION

A l'occasion d'un cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique observé dans le service de pédiatrie du centre hospitalier intercommunal de Créteil (Chef de service : Dr. P. Lajouanine), nous avons pu constater :

1°) La possibilité d'hémosidérose pulmonaire idiopathique évoluant sur un mode lent et se révélant sur une période de plus d'un an sous les traits d'une anémie hypochrome hyposidérémique.

2°) Les conditions évolutives particulières nous ont permis d'explorer ce malade dans des conditions de fonction respiratoire normale.

Ainsi nous avons pu faire des explorations au microscope optique et électronique par biopsie pulmonaire, des explorations fonctionnelles radiocardiographiques isotopiques. Une étude au radiofer et au radiochrome a été réalisée et a permis d'éliminer dans ce cas toute possibilité d'hémolyse du moins pendant la période des explorations.

3°) Deux tentatives thérapeutiques ont été faites. L'une par un chélateur du fer (Desferrioxamine) sans succès, l'autre par un régime dépourvu de lait ou de tout produit lacté. Le deuxième traitement a été décidé sur la foi de travaux récents ayant attiré l'attention sur la possibilité de taux élevés de précipitines antilait dans le sang d'enfants porteurs d'hémosidérose pulmonaire.

Après avoir présenté notre observation en détail, nous ferons des commentaires sur chacune des trois particularités que nous venons de signaler.

...

II - OBSERVATION

Hervé C., né le 8 Janvier 1952, nous est adressé le 2 Novembre 1960 par son médecin traitant, pour une pâleur intense qui semble remonter à Juin 1960. Cette pâleur ne s'accompagne d'aucun trouble général ni fonctionnel ; seule une légère anoréxie se manifeste alors. Aucune crise fébrile ni douloureuse.

La première numération qui ait été pratiquée remonte à Septembre 1960, révélant une anémie à 3.530.000 GR, avec une VG à 0,85, une hémoglobine à 60 %.

Formule leucocytaire : leucopénie à 4.200 blancs

neutrophiles	49 %
lymphocytes	35 %
éosinophiles	2 %
monocytes	14 %

Un traitement d'Erythroton et de vitamine B. 12 est institué par le médecin de famille.

Huit jours après le début du traitement, l'enfant se plaint de troubles digestifs, douleurs abdominales à type de coliques, diarrhée, température à 39°, qui ont été traités par de la tifomycine en suppositoires (2 boîtes). On reprend la vitamine B. 12 par voie I.M. à la suite de cet épisode.

Depuis ce moment, l'enfant est resté subfébrile, et une autre numération, formule sanguine est effectuée le 31 Octobre 1960 et montre une accentuation de l'anémie : GR 3.180.000, VG 0,6, hémoglobine 40 %. Le taux des leucocytes est à 6.000,

...

neutro : 60 %, lymphocytes : 33 %, éosinophiles : 1 %, monocytes : 6 %. On note une anilocytose avec des hématies en bracelets. A cause de cette aggravation l'enfant est hospitalisé le 2 Novembre 1960.

Dans les antécédents, on note vers l'âge de 4 ans des crises douloureuses abdominales, avec selles fétides et décolorées, et à cette époque la numération est normale ; il n'y a pas d'anémie, la formule leucocytaire est normale, et les examens urinaires sont également normaux.

Pendant un an il se plaint de crises fréquentes, puis les crises s'espacent, pour disparaître l'an dernier. Depuis cette date, rien à signaler.

Hervé à une soeur de 5 ans $\frac{1}{2}$, et deux frères de 12 ans $\frac{1}{2}$ et 10 ans $\frac{1}{2}$, tous bien portants et bien colorés. Sa mère a 40 ans, son père 37. On note qu'une soeur du père est atteinte d'anémie. La grand-mère du père est très pâle, mais n'a pas d'hémorragie. Le frère du père est décédé à 52 ans, après quinze ans de maladie, d'une maladie non déterminée. On ne note aucune tendance hémorragique dans la famille. Pas de maladies héréditaires. Pas d'union consanguine.

L'examen de cet enfant témoigne de la pâleur des téguments et des muqueuses, qui est intense, généralisée, sans subictère.

L'examen des organes hématopoiétiques est rassurant : pas de splénomégalie, ni hépatomégalie ; aucune adénopathie. L'examen de l'abdomen ne montre absolument rien. La morphologie de ce garçon paraît tout à fait normale, aussi bien du point de vue cranio-facial que du point de vue appareil génital et membres.

Le premier examen hématologique fait dans le Service montre, le 2 Novembre 1960, une anémie à 3.790.000 GR
9.000 GB
V.G. 0,6

Le taux d'hémoglobine par le dosage pondéral est de 6,5 gr. pour 100 cc de plasma.

La formule leucocytaire est normale :

neutrophiles 57 %
lymphocytes 43 %
pas d'éosinophilie

Le taux de fer sérique est à 63 ɣ pour 100 cc de plasma

Un nouveau dosage fait quelques jours après montre :

un fer sérique à 90 ɣ pour 100 cc de plasma
une sidérophiline à 250 ɣ pour 100

La bilirubinémie est normale : directe 0
indirecte : 7 mg

Le taux des réticulocytes dans le sang est de 5 %

Un myélogramme montre d'assez nombreux érytroblastes. On retrouve l'anisocytose et l'anisochromie comme sur les frottis de sang. Il s'agit d'une moelle plutôt régénérative, sans hyperplasie, et cet ensemble de faits plaide en faveur d'une anémie plastique hypochrome.

Devant cette anémie hypochrome, oligosidérémique et à tendance régénérative, la recherche de l'étiologie va se faire dans plusieurs directions.

Du point de vue héréditaire, l'enquête généalogique nous montre pas d'anomalie.

Dans les antécédents personnels, nous ne notons aucune hémorragie digestive ni aucune tendance hémorragique nulle part, mais il faut signaler l'existence de crises douloureuses

...

abdominales péri-ombilicales, paroxystiques, qui sont survenues pendant l'enfance mais paraissent avoir cessé depuis un an. D'autre part, nous ne notons pas d'intoxication médicamenteuse.

Nous recherchons aussi une cause hémolytique, qui paraît cependant peu probable par les caractères propres de l'anémie. Elle est d'autre part éliminée par le taux de bilirubine normal, par l'étude électrophorétique de l'hémoglobine qui est normale, et par l'étude immuno-hématologique, faite par le Dr. Malassenet, elle aussi normale (épreuves de Coombs direct - Auto-agglutination - Agglutinines froides, négatives).

L'anémie pas spoliations sanguines répétées paraît au contraire beaucoup plus probable en raison des caractères propres de l'anémie. Mais, du point de vue de la crase sanguine, tout est normal, aussi bien le taux des plaquettes (440.000 mm3) que la rétraction du caillot, que le complexe pro-thrombique, que la consommation de pro-thrombine et que le test de tolérance à l'héparine.

D'autre part, les recherches d'hémorragies vont rester négatives : pas d'hémorragie digestive ; réactions de Meyer répétées plusieurs fois : toutes négatives. Les radios d'estomac, le transit du grêle et le lavement baryté sont tout à fait normaux. Du point de vue urinaire, il n'y a pas d'hématurie.

Une cause infectieuse à cette anémie hypochrome est recherchée à cause du décalage thermique et de l'aspect de fébricules avec des oscillations entre 37 et 37°6, mais la vitesse de sédimentation globulaire est strictement normale, 3 - 5 à la 2° heure. Les radios des poumons et des sinus restent normales.

...

Au terme de ces divers examens, lors de cette première hospitalisation, nous n'avons pas de diagnostic pour expliquer cette anémie hypochrome et nous décidons de laisser sortir l'enfant avec un traitement de 1 gr. par jour de protoxolate de fer et Vit. C. L'hypothèse qui nous paraît la plus vraisemblable est celle d'une spoliation sanguine par hémorragies répétées et microscopiques, mais dont nous n'avons pas pu faire la preuve.

L'enfant qui est sorti du Service le 29 Novembre 1960, est revu en Février 1961, à la consultation, ayant pris régulièrement son traitement martial. Sa numération-formule sanguine est à 4.210.000 GR avec une VG à 0,8. On continue le traitement.

Hervé est revu en Mai 1961, avec 4.700.000 GR et une VG à 1.

Le 30 Mai 1961, un fait nouveau : l'enfant a eu une expectoration sanglante, hémoptoique, peu abondante, à l'occasion d'un épisode fébrile paraissant s'expliquer par une infection respiratoire supérieure. L'enfant a été examiné par un oto-rhino qui n'a pas trouvé d'explication O.R.L à ces crachats ; une radiographie pulmonaire faite à cette époque ne montre pas non plus de signe évocateur de quelque maladie. A ce stade, l'enfant n'est toujours pas anémique : 4.670.000 GR ; le taux d'hémoglobine est à 14,9 gr %. On arrête le traitement pendant les vacances 1961.

A la rentrée, en Septembre 1961, le taux des GR est de 4.330.000, l'hémoglobine descendue à 11,40 gr %. L'enfant a cependant un bon aspect, mais étant donné la reprise scolaire imminente, on préfère reprendre un traitement martial de un mois à base de fumarate ferreux. Une numération-formule sanguine est prévue pour dans trois mois et une autre six mois après.

...

Mais le 22 Décembre 1961, l'enfant est de nouveau enrhumé. Il a de nouveau des crachats purulents et sanglants. L'examen de ces expectorations colorées en roux, parfois vraiment rouges, survenant de préférence le matin au réveil, crachats peu abondants, ne montre que l'existence d'un peu de pus et d'hématies.

La numération-formule sanguine montre, à ce stade : 3.750.000 GR, une hémoglobine à 10,70 g., ce qui fait une VG à 0,9. La formule sanguine est normale :

neutrophiles	68 %
éosinophiles	1 %
lymphocytes	29 %
monocytes	2 %

L'état général et fonctionnel est toujours bon. L'enfant continue de prendre du poids ; il pèse 28,950 kg et paraît bien aller.

On décide de continuer l'abstention thérapeutique.

Il est revu le 5 Février 1962 et doit être hospitalisé pour la seconde fois. En effet, l'anémie a rechuté. Il est pâle, pâleur généralisée des téguments et des muqueuses ; il n'y a pas de sub-ictère, pas de splénomégalie, pas d'hépatomégalie ; les aires ganglionnaires sont libres et l'examen cardiaque, pulmonaire, neurologique reste normal. Les examens complémentaires vont confirmer l'anémie hypochrome, avec 3.740.000 GR, une formule sanguine normale, hémoglobine à 6,40 g %, et une anisochromie intense.
Le volume globulaire moyen est de 66 μ^3.
La charge hémoglobinique globulaire moyenne (teneur globulaire moyenne en hémoglobine) est de 17 micro-micro-gamma (au lieu de 29,5).

...

La concentration globulaire moyenne en hémoglobine est de 26 % (au lieu de 34 %, valeur moyenne normale).

Le diamètre moyen des hématies à l'hémodiffractomètre est de 4µ4 à 8µ7.

La courbe de Price-Jones est normale.

Le fer sérique est à 30 gamma pour cent.

La capacité de saturation à 300 gamma pour cent.

La capacité totale est à 330 gamma pour cent.

Le coefficient de saturation à 0,10 au lieu de 0,35, chiffre normal.

Le taux des réticulocytes est de 3 %.

Devant la persistance de l'anémie et cette rechute récente, nous décidons de rechercher à nouveau d'une part des hémorragies digestives par des réactions de Meyer répétées en série (toutes négatives), d'autre part s'il n'y a pas d'hématurie microscopique (compte d'Addis négatif).

Par tubage gastrique, nous cherchons l'existence de sang dans le liquide gastrique à jeun : il n'y a pas de sang. Et d'ailleurs l'enfant n'a pas présenté de crachats hémoptoiques.

La radiographie pulmonaire ne paraît pas anormale, mais étant donné ces crachats hémoptoiques, pensant qu'il pouvait peut-être s'agir d'une anémie hypochrome en rapport avec une dilatation des bronches à forme hémoptoique sèche, une bronchographie droite est demandée, qui est tout à fait normale.

Nous cherchons à éliminer aussi une origine hémolytique à cette anémie, et un examen précis fait au Centre de Transfusion Sanguine montre un dosage de glutathion réduit normal. Il y a une formation de corps de Heinz normale. Le taux des réticulocytes, nous l'avons vu, est normal. L'autohémolyse est elle aussi normale, et la courbe de résistance osmotique ne montre pas d'anomalie.

...

Pour éliminer enfin l'anémie de Hayem-Faber avec achylie un tubage gastrique pour l'étude de l'acidité libre et de l'acidité totale après épreuve à l'histamine est tout à fait normal.

Enfin il n'y a pas de parasites dans les selles.

L'enfant sort du Service le 21 Février 1962 après avoir subi ces divers examens, sans diagnostic précis, avec deux comprimés de fumarate ferreux par jour qui font remonter le taux des hématies à 4.130.000 le 16 avril 1962, avec un taux d'hémoglobine à 8,50 gr. On décide alors de passer à trois comprimés et d'ajouter du Vitascorbol.

Les diagnostics évoqués devant la mère sont soit un trouble du métabolisme du fer, soit une hémosidérose idiopathique pulmonaire, mais dont nous n'avons pas le preuve.

La consigne est donnée à la mère qu'en cas de nouvelle hémoptysie ou de nouvel épisode infectieux respiratoire, l'enfant doit être revu afin de pratiquer des examens radiologiques et des examens de crachats.

Le 15 Juin 1962 nous avons des nouvelles de l'enfant. Il n'a pas eu de nouvelles hémoptysies mais il tousse à nouveau, toux qui ressemble un peu à la coqueluche, mais il l'a déjà eue. Cette toux est d'allure trachéale, un peu spasmodique, et semble favorisée par la chaleur. Il n'y a pas de dyspnée. L'examen systématique d'un crachat avec coloration de Perls montre des sidérocytes. L'examen radiologique montre un aspect légèrement réticulogranité.

Il s'agit donc d'une <u>hémosidérose pulmonaire</u> chez un sujet ayant un coeur apparemment normal. Nous laissons partir l'enfant avec un traitement de fumarate ferreux.

...

Nous le revoyons en Septembre 1962. Le cliché pulmonaire montre une légère accentuation des signes radiologiques.

Il reste à prouver qu'il s'agit d'une hémosidérose pulmonaire idiopathique, et, sur les conseils du Professeur Joseph et du Dr Job, nous confions Hervé au Service de cardiologie de Bicêtre pour réaliser un cathétérisme cardiaque (Dr Michèle Thibert).

VF		14,6	Pas de trajets anormaux
VCS		15,4	
OD	7/0 4	14,1	
VD	27/0 7	14,7	
APG	23/9 17	15,1	
APD	22/9 17		
Cap 7	12/4 7		
APD	22/7 16		
	7		
Artère axillaire		19,8	

Saturation à 90 %, mais peu significative car présence d'un petit caillot dans la seringue.

En conclusion; cathétérisme normal. Epreuve d'effort négative. A signaler la survenue d'un ictère par hépatite le jour même du cathétérisme. L'évolution de cet ictère a parue assez simple.

L'examen fonctionnel respiratoire (Dr Bosquet) fait à Créteil montre que : dans l'ensemble le fonction ventilatoire semble normale.

En effet la capacité est de 2.400

VEMS 1800

Fréquence optimale 75

Ventilation maximale : fréquence 20 = 24 l/mn
" 40 = 55 l/mn
" 60 = 60 l/mn

...

A noter sur le tracé à grande vitesse un allongement du temps inspiratoire.

On a l'impression d'un léger obstacle qui survient à la mi-temps de l'expiration, sur le tracé de repos rythme respiratoire rapide :

ventilation au repos l 8,350 l
consommation d'oxygène : 234 cm3

L'équivalent respiratoire est assez élevé à 35, mais peut-être faut-il tenir compte du fait que l'enfant ne s'était pas reposé suffisamment avant l'exploration.

En conclusion : ventilation normale;

Nous n'avons pas fait faire l'étude des gaz du sang, mais un radiocardiogramme a été pratiqué par le Professeur de Vernéjoul.

Volume sanguin = 2,8 l
Fréquence cardiaque = 96
Débit systémique = 5 l/m
Débit systolique = 52 ml/syst
Index cardiaque = 4,5 l/m/m2
Index systolique = 46 ml/syst/m2

RADIOCARDIOGRAMME

Fréquence cardiaque = 103
TRD = 1 RC normal
TRG = 3 RC
temps d'épuration de l'indicateur hors du ventricule droit = 19 %

...

temps d'épuration de l'indicateur hors du ventricule gauche = 16 %

TPP = 6 RC

TCPm = 3 RC

Conclusion : - tracé légèrement modifié dans son ensemble,

- le RCG sélectif droit montre une augmentation du temps d'épuration du compartiment mal ventilé :

temps d'épuration du CBV = 1 '

" " du CMV = 17 ' 30 "

Une biopsie pulmonaire est pratiquée dans le Service du Pr. Germain. L'examen histologique pratiqué par le Dr Lancret au microscope optique montre au niveau du fragment pulmonaire prélevé la présence d'une sclérose siégeant dans les cloisons interlobulaires et interalvéolaires qui sont épaissies et parfois dans la région sous pleurale. Elle semble de type fibrillaire avec fibres collagènes et quelques éléments cellulaires (fibroblastes). Les capillaires ont une paroi épaissie. Cette sclérose ne s'accompagne pas d'hyperplasie du tissu élastique (mais il n'y a pas eu de coloration à l'orcéine).

Il existe une surcharge considérable en fer dans les alvéoles dans les cellules macrophagiques. On retrouve rarement, dans le tissu conjonctif, des pigments ferriques. Dans la zone sous-pleurale où la fibrose est plus intense, quelques amas de pigments ferriques.

Ceci est l'aspect d'une hémosidérose pulmonaire idiopathique avec sclérose modérée.

...

Les lésions sont hétérogènes : alors que certains territoires infundibulo-alvéolaires ou acineux présentent une altération typique des parois alvéolaires, les territoires voisins sont soit des alvéoles normaux, soit des alvéoles contenant des macrophages bourrés d'hémosidérine.

L'étude du poumon au microscope électronique (Pr. Bessis, Dr. Breton, Dr. Collet) montre :

1) dans les alvéoles :

a) la présence de quelques hématies

b) de nombreux macrophages : dans leur cytoplasme les lyzosomes sont raréfiés c'est-à-dire qu'ils ont une activité phagocytaire très intense. On trouve quelques figures myéliniques intracytoplasmiques (signes de destruction de lipides) imprégnées de pigments ferriques. Ils présentent en outre des signes de souffrance cellulaire. Le cytoplasme est gris, très vacuolisé, mais les mitochondries sont normales. Il est probable que ces altérations soient dûes à l'intoxication cellulaire par le fer.

La réaction de Perls met en évidence une surcharge en fer. Celui-ci est stocké sous deux formes :

- en gros amas bleu foncé de forme et de grosseur variable parfois entourés d'une membrane. Il s'agit d'hémosidérine, c'est-à-dire d'un mélange de substances: d'une part de la ferritin disposée en rangée régulière à la périphérie, d'autre part soit de muccopolysaccharides, soit de lipides.

- le cytoplasme est coloré en bleu azur assez régulièrement : ceci correspond à la dispersion de molécules de ferritine.

...

Le fer passe probablement de la forme hémosidérine à la forme ferritine. Les aspects observés sont tout à fait identiques à ceux que l'on voit dans l'hémochromatose du foie.

2) Le revêtement alvéolaire est normal, de même l'endothélium vasculaire : au plus dans les capillaires on trouve quelques débris cellulaires comme on en voit dans les alvéolites.

Parfois l'endothélium capillaire est un peu trop épais, trop riche en vacuoles de pinocytose. L'épithélium alvéolaire est légèrement oedemateux, les grandes cellules fixes sont tropvacuolaires. Ces lésions sont peut-être secondaires à une anoxie locale survenue au cours de l'intervention ou bien à une fixation un peu tardive.

3) Les septums sont absolument normaux. Il n'y a pas de lésion des membranes basales, pas de sclérose. Le tissu élastique est peut-être un peu dissocié.

En conclusion : l'étude du fragment pulmonaire examiné est normale. Mais étant donné la topographie irrégulière de cette maladie, il est possible que l'examen ait porté sur une zone saine. On ne peut conclure que tout le poumon est normal.

L'étude au microscope électronique de la moelle faite par le Pr. Bessis et le Dr. Breton montre :

1) Les érythroblastes sont en nombre augmenté mais d'aspect normal. Il n'y a pas de surcharge en fer dans l'érythroblaste contrairement à l'aspect observé dans les anémies hypochromes hypersidérémiques.

2) Le nombre des mégacaryocytes est également très augmenté mais ceci constitue une réaction fréquente quand il existe des saignements dans l'organisme.

...

Des explorations au radiofer et au radiochrome enfin ont été pratiquées par le Dr. Combrisson-Le Bolloch A.

A ce moment-là, hématologiquement, l'enfant était normal (hémoglobine 15 g, sidérémie 130 µg pour 100 cc). Le traitement martial était arrêté depuis deux mois. Pendant les 125 jours qu'a duré l'exploration, la survie des hématies a été normale. Il n'y a jamais eu aucun signe clinique ou biologique d'hémorragie. Les mesures de radioactivité faites sur chacune d'elles émises pendant trois mois n'ont jamais révélé la présence de chrome radioactif. De même dans les urines de chaque jour il n'a jamais été mis en évidence de radiofer.

Les mesures in vivo de radioactivité liée au radiochrome et au radiofer ont donné des résultats strictement normaux sur les aires de projection cutanées du coeur, du foie, de la rate, du sacrum et des six zones pulmonaires.

Après avoir pris connaissance d'un essai de traitement réalisé par le Dr. Wöhler à Fribourg sur un cas d'hémosidérose pulmonaire essentielle par un nouveau chélateur du fer, la Desferrioxamine, nous avons voulu en faire bénéficier notre malade. Nous avons entrepris cet essai de traitement grâce à la collaboration du Dr. Sagot des laboratoires Ciba et avec l'aide précieuse du Dr. Combrisson.

Ce traitement a débuté le 25 janvier 1963 à la dose de 600 mg/24 h. en deux injections intramusculaires par jour ; puis à raison de 1.200 mg/24 h. à partir du 20 Février 1963 et contrairement à ce que nous craignions ce traitement n'a pas abaissé la sidérémie, qui a varié de 100 à 125 γ %, mais il n'a provoqué qu'une élévation discrète de la sidérurie ; elle était

...

avant traitement de 500 microgrammes/24 h. ; au cours du traitement elle s'est maintenue aux alentours de 2 mg, une fois elle a atteint 4 mg/24 h. Et devant l'absence de résultat probant sur la sidérurie, nous avons voulu associer à la desferrioxamine une corticothérapie qui a débuté le 24 Mars 1963 à la dose de 1 mg/kg de cortancyl.

Malheureusement nous avons été obligés d'interrompre notre tentative de traitement car l'enfant a dû être réhospitalisé d'urgence, le 12 Avril 1963 dans un tableau d'ictère grave avec subictère, signes d'atteinte de la conscience, déshydratation et collapsus sévère.

Les épreuves hépatiques fonctionnelles étaient très perturbées avec un taux de prothrombine global à 20 % et en particulier un taux de proaccélérine à 20 %. La transaminasémie était à 380 unités Reitman-Frankel pour les SGPT et 255 pour les SGOT. La bilirubinémie était mixte : totale à 40 mg ‰, conjuguée à 19 mg ‰.

L'état de l'enfant était très inquiétant pendant 4 à 6 jours durant lesquels l'on ne percevait plus le foie à la palpation puis progressivement cet organe a repris son volume normal en même temps que l'état général s'améliorait et que les signes nerveux disparaissaient. Le complexe prothrombique est remonté à 50 %, avec proaccélérine à 49 % le 24 avril. Douze jours après il est sorti du Service, le 4 Mai 1963, en très bon état.

Cet accident pose le problème de la toxicité hépatique de la desferrioxamine bien que nous n'ayons pas noté de tels faits dans la littérature encore rare sur ce médicament qui a pourtant été employé surtout dans des cas d'hémochromatoses avec cirrhose. A signaler cependant un cas d'hémorragie avec thrombopénie chez un malade soigné à l'hôpital de Zurich pour hémochromatose avec cirrhose alcoolique et anémie mégaloblastique.

...

Devant cet accident d'hépatite sévère nous n'avons pas osé continuer le traitement sans doute à tort, mais il y avait une telle coïncidence avec l'aggravation de cette hépatite et le traitement que nous avons préféré nous abstenir.

En réalité il s'est agit probablement d'une rechute de l'hépatite notée chez le Dr. Noaille. Il est possible aussi que ce soit elle qui soit responsable par ses troubles du métabolisme de l'eau, de l'excès de diurèse qui était supérieure à 1 litre. On peut se demander si la corticothérapie associée à la desferrioxamine n'aurait pas aggravé cet état car, dès l'introduction du cortancyl, la diurèse a oscillé autour de 2 litres.

A noter de fréquents épisodes de diarrhée objectivés par des pesées de selles : de 300 à 600 g/j pour un poids corporel de 30 kg.

Enfin sur la notion d'hémosidérose pulmonaire idiopathique chez de jeunes enfants porteurs de précipitines anti-lait, nous avons décidé de soumettre cet enfant à un régime sans lait associé à une calcithérapie. Il a été entrepris fin Mai 1963.

Depuis deux ans les examens hématologiques sont normaux. Une radio pulmonaire pratiquée le 31 Décembre 1964 montre un aspect réticulo-granité de l'hémothorax droit. L'état général est très bon.

Un dosage de précipitines anti-lait est en cours. Un autre sera demandé après réintroduction du lait. Malheureusement il n'y a pas eu de dosage des précipitines anti-lait avant l'institution de ce régime.

...

...

III - DISCUSSION

Nous discuterons :

1°) sur la particularité évolutive de notre cas et sa place parmi les autres formes d'hémosidérose pulmonaire idiopathique.

2°) sur les résultats des examens complémentaires particuliers à cette observation :

- examen microscopique optique
  " " électronique
- radiocardiogramme isotopique
- étude au radiofer et radiochrome

en situant nos remarques par rapport aux travaux déjà publiés concernant ces techniques d'examen.

3°) De même nous chercherons à apprécier les deux thérapeutiques tentées en les plaçant chacune dans leur cadre.

1) EVOLUTION LENTE PAR POUSSEES

...

On a pu noter le caractère subaigu et insidieux de l'évolution de la maladie dans notre cas. En effet le début de la maladie semble remonter à Septembre 1960 (alors que l'enfant avait 8 ans) par une anémie modérée hypochrome hyposidérémique - sensible au traitement martial - évoluant par poussées.

Cette anémie était accompagnée d'épisodes fébriles et de troubles digestifs à type de douleurs abdominales et diarrhée.

Puis à ce syndrome anémique isolé s'ajoutèrent plus tard des signes pulmonaires plus évocateurs mais toujours modérés sous forme :

- d'un épisode fébrile avec expectoration sanglante peu abondante, sans anémie, sans anomalie radiologique; en Mai 1961,

...

- d'un deuxième épisode à type de rhume avec expectoration sanglante et purulente, et anémie en Décembre 1961.

- enfin en Juin 1962, survint une toux coqueluchoïde tandis que des signes radiologiques typiques apparaissaient à la radio pulmonaire.

Cette observation entre dans le cadre des formes lentes d'hémosidérose pulmonaire idiopathique qui peuvent s'étendre sur une dizaine d'années et plus : 20 ans dans le cas de Herzog, 19 ans dans un cas de Sandoe, 18 ans dans un cas de Boyd.

Ceci la distingue des autres formes d'hémosidérose pulmonaire idiopathique dont l'évolution est beaucoup plus rapide. Pour Soergel la survie moyenne est de 2 ans 7 mois. Ailleurs sur 74 cas dans lesquels l'âge des premiers symptômes et celui de la mort a été précisé, la durée moyenne de survie a été de 3 ans 9 mois (Cayroche).

Il existe même des formes à évolution très rapide, voire subaigüe : le deuxième cas de Ceelen, mort un mois après les premiers symptômes, le cas de Chatgidakis, le cas de Smith et celui de Denson, morts après 6 semaines d'évolution, le cas de Sprécace mort après un mois d'évolution, le cas de Nancekievill qui a duré 5 semaines, celui de Espinoza 6 jours, celui de Grill 4 jours, celui de Cazzola mort en un peu plus de 5 heures. Mais dans ces deux derniers cas, l'autopsie révéla l'existence de lésions anciennes. Il a pu s'agir de formes lentes à terminaison brusque. Dans les formes rapides, la mort survient toujours dans un tableau de détresse respiratoire par hémorragie pulmonaire avec souvent hémoptysie ou hématémèse massive. Dans les formes lentes, le malade meurt le plus souvent d'insuffisance cardiaque droite secondaire à la fibrose pulmonaire progressive, mais même dans ces formes

...

d'évolution lente, la mort peut être provoquée par une hémorragie pulmonaire massive (cas de Boyd).

On voit donc que notre jeune malade n'est ni à l'abri de la constitution lente et progressive de fibrose pulmonaire avec insuffisance cardiaque droite, ni à l'opposé de la survenue brutale en pleine santé apparente d'une hémorragie pulmonaire foudroyante.

2) L'EXAMEN MICROSCOPIQUE

Il faudrait pouvoir faire la part dans ces éventualités des lésions secondaires à la surcharge en fer et des lésions secondaires à l'insuffisance respiratoire et à l'hypoxie. C'est là que réside en principe l'intérêt des biopsies faites dans des conditions fonctionnelles respiratoires normales.

Soergel et Sommers ont réuni 17 cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique dont ils se sont fait communiquer les pièces anatomiques, constituées de 13 pièces nécropsiques et 5 biopsies pulmonaires faites en dehors des poussées.

Ils ont distingué deux sortes de lésions :

1) Celles toujours présentes, même pendant les rémissions : d'une part l'hypertrophie, la dégénérescence et la desquamation des cellules épithéliales alvéolaires qui laissent à nu les capillaires alvéolaires et d'autre part la dilatation et la tortuosité des capillaires alvéolaires de manière localisée.

2) Celles dont la présence est inconstante, indépendante de la durée d'évolution de la maladie, et aussi de son issue fatale : ce sont des altérations non spécifiques, manifestement secondaires : des degrés variés de fibrose interstitielle diffuse, de l'hémosidérine, une dégénérescence des fibres élastiques, une

...

dilatation et une sclérose modérée subendothéliale des artères et des veines pulmonaires, une légère hypertrophie musculaire des artères bronchiques, une périlymphangite chronique.

On ne trouve jamais de vasculite, de cicatrices vasculaires, de prolifération capillaire ni de signes inflammatoires de thrombose ou d'embol.

Les membranes basales des capillaires et de l'épithélium alvéolaires sont normales. Il n'y a pas non plus de lésion artérielle.

Or dans notre cas on notera que les capillaires avaient une paroi épaissie mais on n'a noté ni tortuosité ni dilatation des capillaires alvéolaires. Il n'y avait pas non plus de desquamation des cellules épithéliales alvéolaires.

Nous rappellerons aussi la présence d'une fibrose plus intense avec surcharge ferrique dans la région sous pleurale. On sait que Willie a attribué à ces foyers l'explication de douleurs thoraciques ou abdominales dans les prodromes de la maladie ; notre malade en a souffert.

La topographie explique que certains segments pulmonaires, que certaines coupes soient normaux à côté d'autres zones atteintes. En effet les lésions sont distribuées dans le parenchyme pulmonaire selon une topographie bien mise en évidence par les images radiologiques. Les foyers sont d'importance variable, infundibulo-alvéolaire, acineux, lobulaires ou lobaires, voisinant avec des zones normales ou congestives.

C'est ce qui explique que l'examen au microscope électronique ait pu donner malheureusement dans notre cas des résultats décevants. On a seulement trouvé des dépôts d'hémosidérine et une surcharge de macrophages. C'est également ce qu'a observé Naccarato.

...

La description du macrophage faite par Naccarato et Bassler est identique à la nôtre. Ils ont constaté dans son cytoplasme trois sortes d'inclusions :

- de l'hémosidérine sous forme d'amas grossiers de taille variable ;

- de la ferritine dispersée dans le cytoplasme ;

- et parfois des figures myéliniques que l'on trouve lors des processus de destruction de lipides, notamment d'érythrolyse.

Les deux premières sortes d'inclusions sont très nombreuses et manifestent la surcharge en fer. Elles sont identiques à celles décrites dans l'hémochromatose du foie.

Botting trouve également trois sortes d'inclusions dont la description fait penser qu'il s'agit des mêmes que celles décrites plus haut, mais il n'affirme la nature que des plus petites qui sont des molécules de ferritine.

Ces macrophages en outre présentent des signes de souffrance cellulaire variés, attribués à la toxicité probable du fer.

D'autre part Naccarato, Bassler notent que les mitochondries sont toujours normales. Ce qui permet d'éliminer l'hypothèse de Richter selon laquelle les sidérosomes (amas d'hémosidérine entourés d'une membrane) pourraient être dérivés des mitochondries, hypothèse ancienne qu'il semble avoir lui-même abandonnée.

Par contre la description des altérations de la structure pulmonaire varie avec les auteurs et ne semble pas avoir de relation avec l'évolution de la maladie.

Naccarato présente les résultats d'une biopsie faite chez un enfant de 12 ans dont la maladie évoluait depuis quatre

...

ans sous forme d'épisodes d'anémie grave. Les capillaires alvéolaires, les cellules épithéliales qui les recouvrent sont normaux. Le tissu collagène et élastique est tout à fait normal, mais il n'est pas fait spécialement mention des memoranes basales.

Bassler étudie un fragment pulmonaire biopsique d'un jeune homme de 19 ans dont l'hémosidérose pulmonaire idiopathique s'est révélée brutalement à l'occasion d'une grippe sous forme d'insuffisance respiratoire aigüe. Il avait eu une hémoptysie un an auparavant. Dans ce cas, au contraire, les lésions des parois alvéolaires sont beaucoup plus importantes. Les membranes basales des cellules épithéliales et des capillaires alvéolaires sont fractionnées. Les fibres élastiques sont épaissies, fractionnées et imprégnées de fer. Les fibres collagènes prolifèrent en larges bandes manifestant une fibrose débutante.

Botting présente une étude concernant un syndrome de Goodspature. La biopsie pulmonaire a été faite 19 jours après le premier épisode de saignement pulmonaire, lequel était accompagné de signes d'insuffisance respiratoire aigüe. Six mois plus tard sont apparus des signes d'insuffisance rénale et le malade mourut en 9 jours d'une crise d'urémie. L'examen au microscope électronique montre une augmentation de la taille et du nombre des cellules épithéliales alvéolaires, une altération des membranes basales des cellules épithéliales et des capillaires alvéolaires. Par contre l'endothélium vasculaire est normal. Enfin il y a une augmentation du nombre des fibres collagènes dans les septums.

L'examen au microscope électronique montre donc toujours une surcharge en fer sous forme d'hémosidérine dans les macrophages de la lumière alvéolaire et dans le parenchyme pulmonaire. Par contre l'aspect des parois est variable. Il se peut que l'aspect normal trouvé parfois soit dû au fait que la maladie a une

...

topographie en foyers. Jamais n'a pu être observé aucun aspect permettant d'expliquer le processus par lequel les hématies font irruption dans la lumière alvéolaire. Enfin il n'y a pas, contrairement à l'opinion de Soergel, de différence d'aspect histologique au niveau des poumons entre l'hémosidérose pulmonaire idiopathique et le syndrome de Goodspature, en particulier au niveau des membranes basales.

3) RADIOCARDIOGRAMME ISOTOPIQUE

Il nous semble nécessaire de rappeler brièvement le principe et les résultats de cette élégante technique d'étude circulatoire cardiopulmonaire (de Vernejoul).

Le radiocardiogramme global

Principe : si on injecte un indicateur radioactif non diffusible hors du lit vasculaire (iodure radioactif de sodium) en amont des cavités cardiaques, et que l'on place un détecteur au centre de l'aire cardiaque (fig. 1), on obtient une courbe présentant deux pics séparés par une vallée (fig. 2). Le premier pic correspond au passage de l'indicateur dans les cavités droites, le second à son passage dans les cavités gauches, et la vallée au passage de l'indicateur dans la circulation pulmonaire.

Si on enregistre en même temps l'électrocardiogramme et le phonocardiogramme, on constate que la courbe présente des variations périodiques correspondant aux révolutions cardiaques. Les palliers correspondent aux diastoles et à la dilution de l'indicateur dans les ventricules ; les déflexions aux systoles et à une diminution de la radioactivité.

...

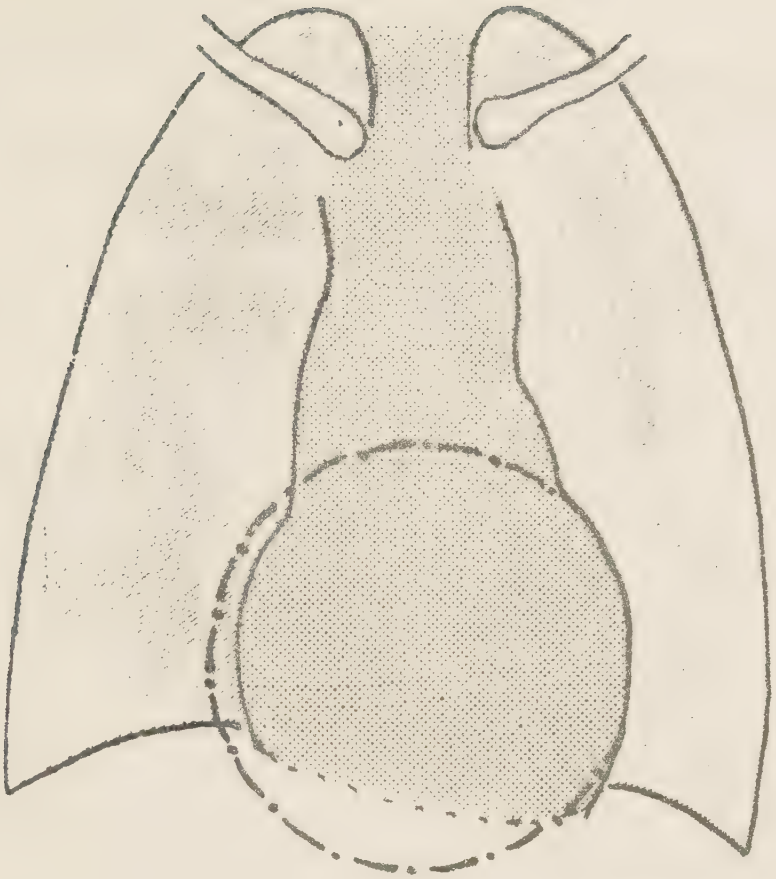


Fig. 1

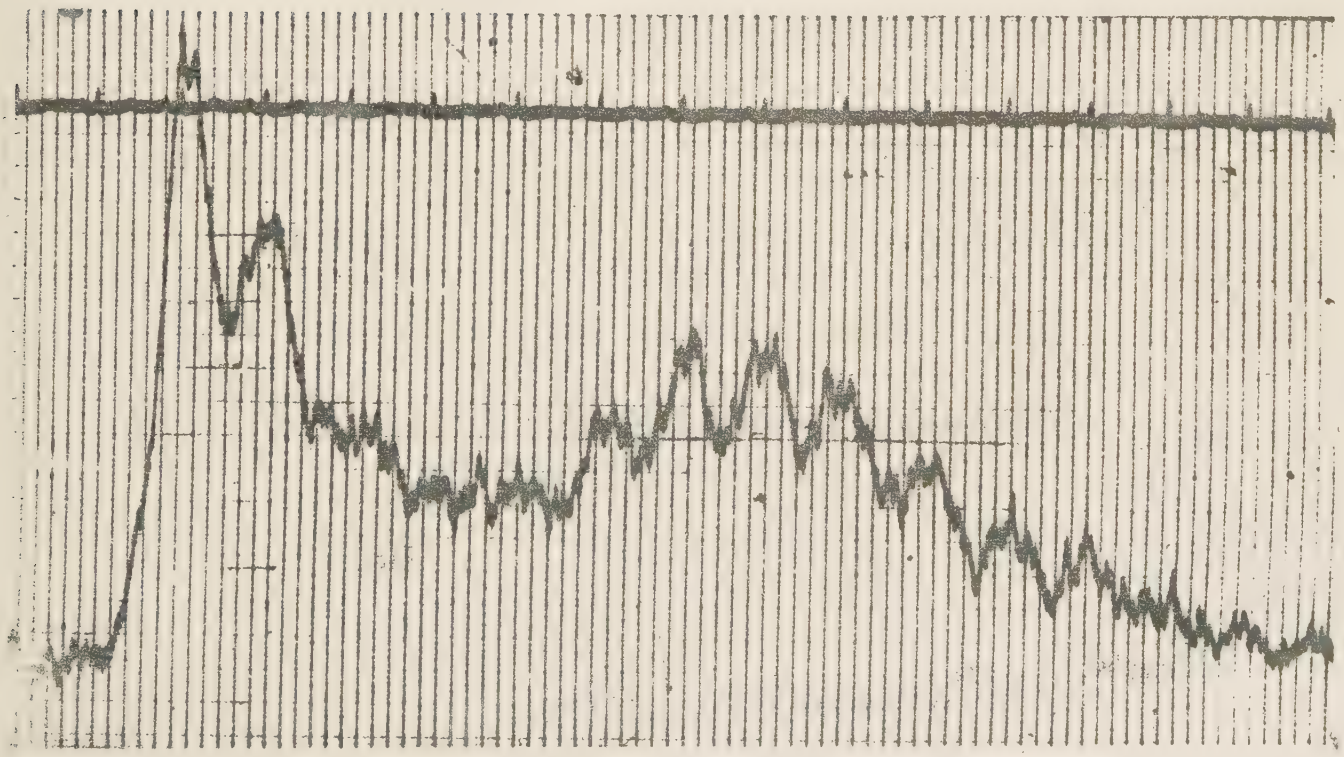
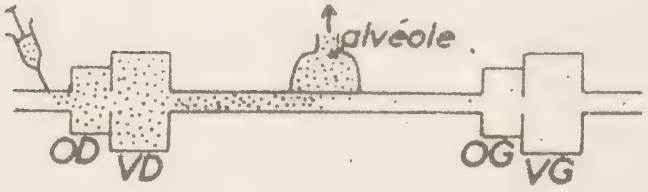


Fig. 2

Radiocardiographie Sélective Droite



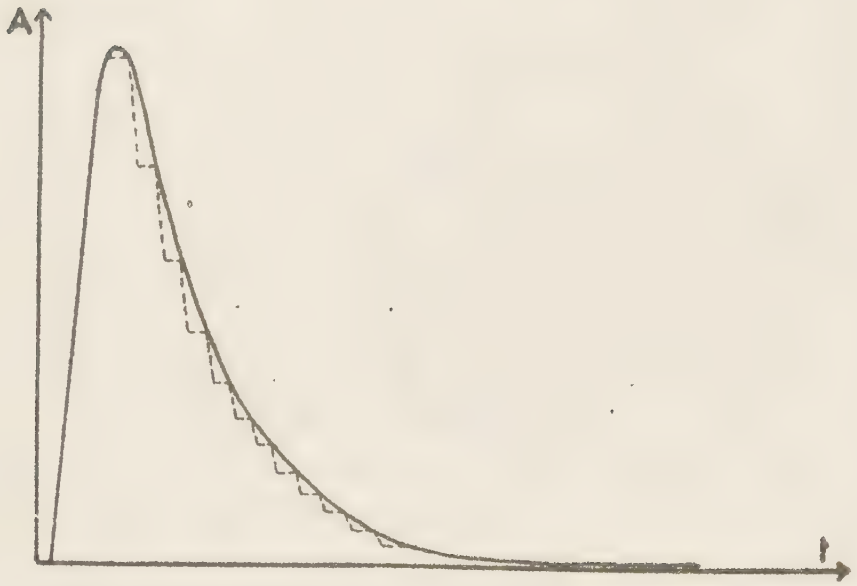


Fig. 3

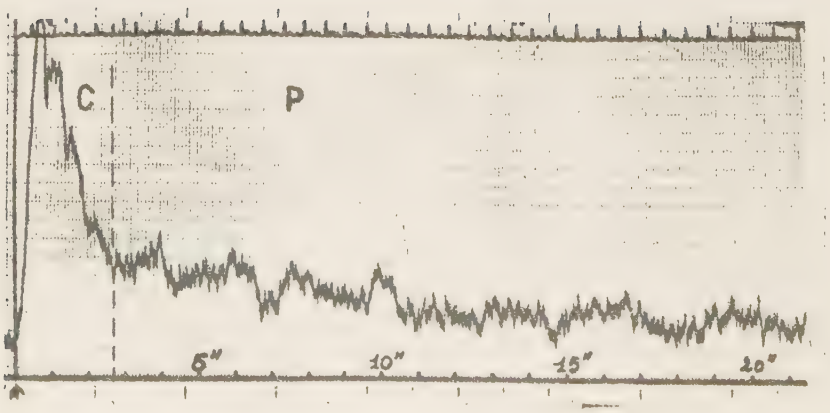


Fig. 4

Résultats : cette courbe permet de mesurer :

- le temps de remplissage cardiaque droit très rapide (dépend de la vitesse de l'injection dans la veine sous-clavière : normalement 0,5 s.) représenté par la partie ascendante du premier pic.

- le temps de remplissage cardiaque gauche est représenté par la partie ascendante du deuxième pic (3 s.).

- les coefficients KD et KG, ou coefficients d'épuration des ventricules droit et gauche, caractéristiques des pentes de décroissance exponentielle des deux pics, en rapport avec le débit cardiaque et le volume des cavités. On peut dire en première approximation que ces coefficients représentent le rapport du débit systolique sur le volume de la cavité considérée. Etant donné qu'il s'agit d'un rapport il est difficile d'établir les limites des valeurs normales et il est préférable de se rapporter à des abaques représentant les valeurs des coefficients KD et KG en fonction du débit systolique et du volume ventriculaire.

- le temps de circulation pulmonaire minimum TCPm : intervalle de temps entre la première systole après l'injection et la fin de la décroissance exponentielle droite, ce qui correspond à un début d'arrivée d'indicateur à gauche : normalement 3 à 4 révolutions cardiaques. Sa mesure a une valeur physiologique et paraît plus valable que la mesure d'intervalle des temps entre pics droit et gauche (TPP) normalement 6 à 8 révolutions cardiaques. L'intérêt du TPP est d'avoir une relation avec le temps de circulation pulmonaire moyen.

...

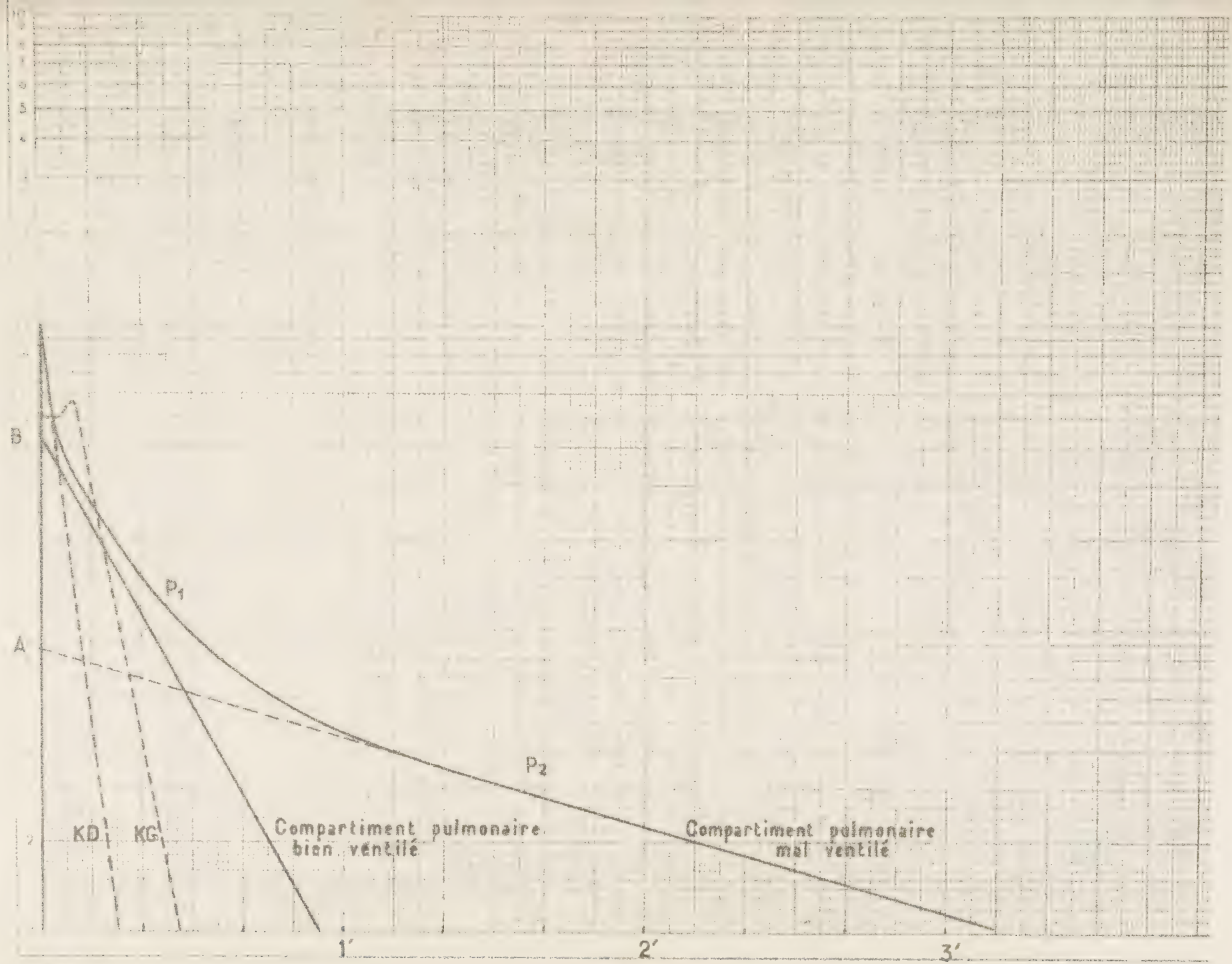

B
A
P1
P2
KD1
KG1
Compartiment pulmonaire bien ventilé
Compartiment pulmonaire mal ventilé
1'
2'
3'

Fig. 5

LEGENDE DE LA FIG. 5

On voit sur ce schéma :

- Le pic correspondant au ventricule droit et sa décroissance caractérisée par le coefficient KD.

- Le 2ème pic en pointillé correspondant au ventricule gauche obtenu par radiocardiographie globale dont la pente de décroissance est caractérisée par le coefficient KG.

- La partie P 2 de la courbe P, qui est une droite, correspond au Compartiment Mal Ventilé.

- Par soustraction de la droite P 2 (prolongée jusqu'à l'axe des ordonnées) et de la courbe concave vers le haut, on obtient une deuxième droite qui coupe l'axe des ordonnées en B; elle correspond au Compartiment Bien Ventilé.

Radiocardiogramme sélectif droit

Technique : On utilise un indicateur radioactif qui ne dépasse pas la barrière pulmonaire (Krypton 85 ou Xénon 133). Après son premier passage dans les poumons, 95 % de la quantité de gaz injectée en solution dans du sérum physiologique est éliminée par les voies aériennes supérieures.

La courbe ne présentera donc qu'un seul pic. "Mais au lieu de voir le pic ainsi obtenu décroître exponentiellement et tendre vers zéro (fig. 3), on remarque l'apparition d'une rupture de pente au niveau du tiers inférieur de la décroissance C qui se prolonge par une deuxième portion de courbe P retournant très progressivement à la ligne de base (fig. 4). Cette deuxième portion de la courbe P est due à la radioactivité pulmonaire provenant du Kr 85 emmagasiné dans l'air alvéolaire et évacué peu à peu par les voies respiratoires. Le preuve en est donnée par les fluctuations de cette courbe, qui se reproduisent suivant la fréquence respiratoire" (de Vernejoul). L'interprétation de P nécessite sa retranscription en coordonnées semi-logarithmiques (fig. 5). On obtient une courbe qui présente elle-même deux portions de décroissance exponentielle : la première P1 dont la décroissance est rapide correspond au compartiment pulmonaire bien ventilé ou rapide CBV, et la deuxième P2 de décroissance lente ou CMV.

Le CBV ne varie jamais : il est de 30s. à 3 min.

Le CMV ou compartiment lent est normalement inférieur à 10 minutes. Il est allongé chez les sujets présentant une broncho-pneumopathie ainsi que chez ceux atteints de cardiopathie avec pneumopathie.

Le radiocardiogramme sélectif droit permet en outre de mettre en évidence un effet shunt : dans ce cas il apparaît sur

...

la courbe un deuxième pic qui correspond dans le temps au deuxième pic du radiocardiogramme global mais il a une amplitude moindre. Il correspond à une portion de gaz radioactif qui n'a pas diffusé dans les espaces alvéolaires et qui a atteint le ventricule gauche après être passé dans la circulation pulmonaire. Cette portion de gaz est donc passée par un shunt artério-veineux pulmonaire.

Le pourcentage de ce shunt est égal au rapport de la hauteur h' du deuxième pic du radiocardiogramme sélectif droit après en avoir déduit la radioactivité pulmonaire, à la hauteur h du deuxième pic du radiocardiogramme global après en avoir soustrait le reste de radioactivité cardiaque droit.

Connaissant le pourcentage du shunt on peut déduire son débit. On a bien l'impression que ce shunt est anatomique et non pas dû au passage de l'indicateur à travers des espaces non ventilés. Ceci est confirmé par le fait que le TCPm et les TPP des sujets porteurs de shunt sont diminués.

"On peut émettre l'hypothèse que l'apparition du shunt est dûe :

- ou bien à une hypertension par diminution de la perméabilité du réseau artérioloprécapillaire de cause organique, ou par la surpression de ce même réseau (emphysème) ;

- ou bien encore à une élévation de résistance dans le réseau capillaire veineux par stase veineuse et hypertension." (de Vernejoul).

Dans notre observation le temps d'épuration du compartiment lent est très augmenté (17 minutes), franchement anormal. Ceci malgré des épreuves fonctionnelles respiratoires normales. Mais il n'y a pas d'effet shunt.

...

Nous n'avons retrouvé que trois observations d'hémosidérose pulmonaire idiopathique (Cayroche) pour lesquelles les radiocardiogrammes ont été pratiqués par le Pr. de Vernejoul. Ils montraient un effet shunt artério-capillaire pulmonaire, une augmentation du temps d'épuration du compartiment pulmonaire lent, associés à des épreuves fonctionnelles respiratoires perturbées.

On sait que l'hémosidérose pulmonaire idiopathique aboutit à l'insuffisance respiratoire avec sclérose. Ces épreuves mettent donc en évidence un trouble de la ventilation, mais ne permettent pas, bien que ce soit très probable, d'affirmer que l'effet shunt est secondaire aux modifications circulatoires de l'insuffisance pulmonaire.

...

4) EXPLORATIONS ISOTOPIQUES AU RADIOFER 59 AU RADIOCHROME

Il était intéressant de connaître dans cette maladie le métabolisme du fer. On dispose, il est vrai, de peu de documents.

Apt et Pollycove étudient le cas de deux malades atteints d'hémosidérose pulmonaire idiopathique.

1) En période de rémission : le métabolisme du fer est normal ; il n'y a pas de trouble de l'érythropoïèse et la survie des globules rouges est normale.

2) En période de poussées : le turn-over du fer est très accéléré. La décroissance plasmatique est extrêmement rapide (trois fois la normale). Le taux d'accumulation maximum de radioactivité dans la moelle est atteint en une heure. Enfin 99 % de la radioactivité est incorporée dans les érythrocytes en quatre jours. Une telle accélération du turn-over du fer est caractéristique d'une anémie par carence de fer.

Au niveau des aires pulmonaires, on trouve une nette augmentation de la radioactivité tandis que celle des érythrocytes circulant baisse. La radioactivité au niveau des poumons était encore très élevée quatre mois après l'injection de fer 59 en dépit d'une anémie hypochrome sévère, qui ne s'atténua que par l'administration orale de fer. Ceci met en évidence l'hémorragie pulmonaire et la séquestration du fer au niveau des poumons.

...

Il n'y a pas d'hémolyse :

- la survie des hématies marquées au radiochrome est normale ;

- le fer sérique est bas ou normal au lieu d'être élevé ; l'incorporation maximale du radiofer dans les érythrocytes circulant est normale au lieu d'être diminuée.

De même pas d'accumulation anormale de radiofer dans la rate alors qu'en cas d'anémie hémolytique on en trouve toujours.

Les auteurs en concluent que l'anémie hypochrome est secondaire aux hémorragies pulmonaires et éliminent une origine hémolytique.

Les résultats de la plupart des auteurs sont conformes aux conclusions de Apt et Pollycove :

Campanacci (1 observation d'un malade en rémission)
Ditto (2 malades n'ayant jamais eu d'anémie ont des épreuves normales
Doering (1 observation en période de poussée)
Frick (2 observations en période de poussée)
Neiman (1 observation, l'exploration au radiochrome était normale et n'a pas permis de conclure à une hémorragie) de même pour Ognibene.
Azen (1 syndrome de Goodpasture en période de poussée d'hémorragie pulmonaire)
Cayroche (2 observations chez un malade en rémission : les épreuves étaient normales)
Mais chez un autre malade (Canlorbe, Combrisson, Cayroche), existait, outre des signes d'hémorragie pulmonaire, une séquestration splénique, et ceci malgré la négativité des recherches immunologiques destinées à mettre en évidence d'éventuels anticorps

...

anti-érythrocytaires. La séquestration splénique est en faveur d'une participation hémolytique, mais ceci est tout à fait inhabituel dans le cadre de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique.

Peut-être existerait-il des formes d'hémosidérose pulmonaire idiopathique avec participation hémolytique ? On sait que Steiner a soutenu l'existence d'un mécanisme hémolytique dans cette maladie. D'autres auteurs comme lui : Buerger, Ditto, Karlish, Kleinbaum, Savalieri, Soriano, Svierenga, ont cherché à appuyer cette hypothèse sur un certain nombre d'arguments :

- l'évolution par paroxysmes ;

- biologiquement l'éosinophilie fréquente, la diminution de la durée de survie des globulesrouges d'un sujet injectés à un malade atteint d'hémosidérose pulmonaire idiopathique, la présence d'agglutinines froides trouvée dans trois cas ;

- une réaction de Waaler-Rose positive dans un cas de Ditto et un de Karlish pourrait peut-être pour ces auteurs être en faveur d'une origine allergique si ce n'est une coïncidence ;

- un cas de Savalieri présentait des anticorps anti-érythrocytaires mais la mère et la soeur de la malade présentaient le même phénomène sans atteinte pulmonaire ;

- Heiner mit en évidence des anticorps antilait chez des malades présentant des symptômes voisins de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique et obtint une disparition de tout symptôme dans quelques cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique par le régime sans lait ;

- pour Soriano, les réactions antigènes-anticorps donneraient naissance à des substances inconnues que les auteurs comparent à celles appelées par Soriano substances A. Elles

...

affecteraient électivement le territoire capillaire alvéolaire et pourraient atteindre les artérioles de tout l'organisme ;

- au point de vue thérapeutique, la corticothérapie apporte une certaine amélioration.

Steiner préconise même la splénectomie, mais pour les 16 cas qu'il a traités ainsi la durée moyenne de survie fut de trois ans, c'est-à-dire identique à celle de l'évolution spontanée de la maladie sans compter la persistance d'hémoptysies et de signes radiologiques pulmonaires dans la plupart des cas. La majorité des auteurs concluent actuellement que la splénectomie est en effet inutile.

5) LE TRAITEMENT

Dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique, de grandes quantités de fer sont entreposées dans le poumon en dépit d'une sévère anémie hyposidérémique, ce fer semblant toxique pour les cellules qui en sont surchargées.

Il était intéressant d'essayer de traiter la maladie par un chélateur. La Desferrioxamine B, forme non ferreuse de la Ferrioxamine, du groupe des Sidéramines, possède une affinité élective extrêmement élevée et stable pour le fer. Elle forme avec le fer un complexe soluble, qui s'élimine bien par le rein, colorant les urines en rouge. In vitro la Desferrioxamine est capable de prélever le fer de toutes les protéines humaines, notamment à la transferrine, moins facilement à l'hémosidérine. Par contre la transferrine ne peut prendre à la desferrioxamine son fer, sa constante de stabilité étant plus faible.

...

Scuro a proposé d'utiliser la desferrioxamine pour le diagnostic des sidéroses. En effet la sidérurie provoquée par la desferrioxamine est augmentée de façon très modeste chez le sujet normal, elle est infime chez le sujet hyposidérémique ; par contre dans les sidéroses, elle est supérieure à 3 mg, les sidéruries les plus élevées étant celles obtenues dans les hémochromatoses secondaires post-transfusionnelles dans la phase avancée de leur maladie. Cette réponse diversifiée de l'organisme à la desferrioxamine en fonction de la quantité de fer qu'il possède semble également garantir d'une carence en fer au cas de dose trop forte ou de traitement trop prolongé par la desferrioxamine. D'ailleurs il ne semble pas que la desferrioxamine soit responsable d'accident.

Dans le traitement de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique :

Wöhler obtint une sidérurie de 5 à 10 mg avec une dose de desferrioxamine de 1.200 mg administrée pendant 13 jours.

Si de Vries traita une fillette de 14 ans avec 400 mg/j/IM. La sidérurie varia de 0,5 à 0,8 mg/j, c'est-à-dire qu'en 12 jours 8 mg de fer seulement furent éliminés.

Cavalieri administra la desferrioxamine à une malade recevant 25 mg de Prednisone 3 jours par semaine de façon permanente. Dans une première période de 7 jours, elle reçut 220 mg de desferrioxamine/IV. La sidérurie est alors passée à 12,672 mg en moyenne c'est-à-dire 18,5 fois l'excrétion spontanée. Au total 88,704 mg de fer furent éliminés. Dans une deuxième période, 8 mois plus tard, le malade reçut 400 mg de desferrioxamine en IV, 1 fois tous les 4 jours pendant 111 jours.

...

La sidérurie moyenne fut de 3,203 mg (de 18,190 mg à quantité indosable) c'est-à-dire 5 fois l'excrétion spontanée. Au total 335,672 mg de fer furent éliminés pendant cette période.

Dans notre cas la sidérurie fut en moyenne de 2 mg avec un pic à 4 mg pour un traitement de 1 mois à la dose de 600 mg IM puis 1.200 mg.

Si l'on juge de l'efficacité du traitement par la desferrioxamine sur la sidérurie, le résultat est décevant. Cependant Cavalieri pense que le traitement a une certaine efficacité puisque la sidérurie obtenue est supérieure à la sidérurie spontanée, mais qu'elle est très faible parce que, selon lui, le fer est réutilisé pour la synthèse de l'hémoglobine.

En effet, sous l'influence du traitement :

- des microphotos montrèrent une diminution de la + en fer des macrophages ;

- une élévation de la sidérémie se produisit entre la 24ème et la 48ème heure, suivie d'une chute de la sidérémie jusqu'à l'injection suivante de desferrioxamine (le phénomène était bien visible car les injections IM étaient pratiquées tous les quatre jours et les dosages de la sidérémie toutes les six heures);

- une augmentation concomittante du taux de l'hémoglobine et du nombre des globules rouges fut constatée.

Le fer mobilisé par la desferrioxamine dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique est donc infime en regard des autres sidéroses et de la quantité de fer contenue dans les poumons, d'autant que de nouvelles hémorragies se reproduisent. Certains auteurs (Naccarato) pensent que le fer est emprisonné dans le macrophage mais ce n'est pas prouvé.

...

Au contraire Hukill montre dans son essai de production d'hémosidérose pulmonaire expérimentale chez le chien que le fer radioactif contenu dans les macrophages est réutilisé à la synthèse de l'hémoglobine pour pallier à la carence en fer provoquée par des phlébotomies répétées.

Il semble que le fer n'est pas réutilisé dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique parce que l'alvéole malade ne peut déterger le foyer hémorragique contenant du fer.

Nous ajouterons que la tentative thérapeutique par la desferrioxamine a été interrompue à cause de l'hépatite sévère dont a été victime notre malade. Néanmoins sur les données de la sidérurie il nous est impossible d'attribuer à ce chélateur le moindre effet positif dans notre cas.

Nous discuterons plus longuement sur le régime d'omission de lait auquel nous avons astreint notre jeune malade. Nous savons fort bien que tout ce qui va être dit est sujet à caution étant donné qu'un tel traitement ne peut être jugé facilement faute de données anatomiques suffisantes et à cause du mode évolutif très particulier et fantaisiste de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique.

Accidentellement Heiner découvrit des précipitines au lait de vache dans le sérum d'un enfant de 8 mois souffrant d'hypotrophie, de toux sévère chronique avec infiltrations pulmonaires permanentes et changeantes, et diarrhée récidivante.

Il voulut alors rechercher la fréquence de telles précipitines chez 65 sujets atteints de maladies respiratoires, chroniques d'origine inconnue, chez des enfants bien portants et chez des patients ayant des maladies variées.

...

Sur un total de 2.200 patients testés, 8 présentèrent des anticorps vis-à-vis de 5 ou plus constituants du lait de vache (parmi ces 8, 3 malades faisaient partie du lot de 65 sujets atteints de maladie respiratoire chronique d'origine inconnue) ; 18 présentèrent des anticorps à l'égard de trois constituants du lait. Ces 18 malades étaient asymptomatiques, contrairement aux 8 qui présentaient une constellation de symptômes dont nous allons discuter (le 8ème malade n'ayant pû être vu qu'une fois n'entrera pas dans cette étude).

Les symptômes débutèrent au plus tôt à 13 jours et au plus tard à 6 mois. Tous eurent une toux chronique sévère comme symptôme précoce, une rhinite chronique pendant une partie ou toute la durée de leur maladie, de la fièvre fréquemment, habituellement associée à une accentuation de la toux et des symptômes respiratoires variés, mais quelquefois indépendante des autres symptômes et inexpliquée. Deux eurent une tachypnée permanente, 6 des otalgies fréquentes avec parfois otite purulente, 4 eurent des hémoptysies, 2 des hématémèses, 3 une anorexie précoce, 6 une hypotrophie, un seul avait un eczéma infantile. Ces différents symptômes furent souvent suffisamment intenses pour conduire à l'hospitalisation.

Il fut trouvé assez souvent des antécédents familiaux allergiques assez chargés, consistant en asthme principalement, intolérance ou sensibilité à la nourriture, rhume des foins, rhinite chronique, et eczéma ; trois malades eurent en outre des frères ou des soeurs morts en bas âge.

Tous les sept présentèrent des signes radiologiques pulmonaires à plusieurs reprises à type d'infiltrations pulmonaires irrégulières, atélectasie chez 6 malades, opacité lobaire ou

...

segmentaire chez 5 malades, infiltrat péribronchique chez 3 malades, nodules hilaires hypertrophiés chez trois malades, un épaississement pleural dans deux cas, un tracé réticulé dans deux cas, de l'emphysème dans un cas. Chez six des sept malades, les images radiologiques étaient changeantes.

Six des sept malades avaient une anémie hypochrome, le taux d'hémoglobine variait de 2,9 à 8,8 g. %. Six eurent une éosinophilie supérieure à 11 % à un moment donné, quatre avaient des macrophages bourrés de fer dans les aspirations bronchiques ou gastriques. Un malade subit une biopsie pulmonaire qui montra des dépôts intracellulaires de fer. Les tests cutanés montrèrent que tous avaient une réaction positive immédiate à un ou plusieurs composants du lait.

Dans six cas, les symptômes disparurent quand on supprima le lait de vache. Dans le septième, l'amélioration fut spontanée. On tenta d'abord de leur administrer du lait de vache bouilli ou évaporé, puisque la plupart des antigènes sont dénaturés par la cuisson. Deux malades devinrent ainsi libres de tout symptôme, pour trois autres il fallut supprimer complètement le lait. Après un certain temps de régime sans lait, celui-ci fut réintroduit dans l'alimentation ; deux des six malades seulement eurent une reprise de leurs symptômes, signes pulmonaires avec images radiologiques, les autres devinrent tolérants à des degrés variés. Des malades allergiques au lait guéris par sa suppression sont souvent capables de supporter sa réintroduction par la suite avec peu ou pas de trouble. Cette perte de l'allergie au lait pourrait être en rapport avec la maturation du tractus gastro-intestinal.

...

Il semble que ce soit les γ globulines et les albumines du sérum de boeuf, constituant un petit pourcentage des protides totaux du lait, qui sont les précipitogènes effectifs. Certains sont thermolabiles, d'autres thermostables.

Hinkle étudia également les signes cliniques présentés par 27 enfants porteurs de précipitines anti-lait. Sur les 27, 20 avaient davantage de maladie respiratoire, 11 un poids inférieur à 3 % au-dessous de la normale, 13 avaient une anémie par carence en fer. Beaucoup buvaient du lait homogénéisé. La suppression du lait non dénaturé fit disparaître les précipitines sériques et beaucoup eurent une diminution de la fréquence de leurs infections respiratoires.

Chez sept malades atteints d'hémosidérose pulmonaire idiopathique confirmée, les sérums étudiés par Heiner ne montrèrent pas de précipitines anti-lait. Chez l'un de ces malades un prélèvement de sérum fut analysé alors qu'il était en période de crise pulmonaire et Heiner mit en évidence un antigène de lait de vache, suggérant que les complexes antigènes anticorps pourraient avoir été présents avec excès d'antigène.

Chez deux autres malades ayant un diagnostic d'hémosidérose pulmonaire idiopathique confirmée, Heiner mit en évidence des précipitines anti-lait ; cependant dans leur cas, on ne peut encore juger des résultats, étant donné qu'ils ont été suivis pendant un temps encore insuffisant.

Deux autres malades atteints d'hémosidérose pulmonaire idiopathique furent trouvés porteurs de précipitines anti-lait à un taux inférieur à 1:16. Pour l'un des deux le régime sans lait ne put être institué avant sa mort ; pour le deuxième la suppression

...

du lait fit disparaître tout symptôme alors qu'il avait été continuellement malade auparavant pendant plusieurs années. Un autre enfin atteint de maladie coeliaque en bas âge développa plus tard une hémosidérose pulmonaire idiopathique confirmée à l'autopsie. Son sérum contenait des précipitines à la gliadine et au lait de vache quand son hémosidérose pulmonaire idiopathique était en période active.

Un enfant de 10 ans souffrant d'asthme sévère et de pneumonies récidivantes porteurs de précipitines et dont l'étude du liquide gastrique mit en évidence une hémosidérose pulmonaire idiopathique, devint asymptomatique après un régime sans lait, put supporter sa réintroduction bien que son sérum continue à contenir des précipitines.

Le fait que quatre des sept enfants ayant des précipitines au lait de vache, étudiés par Heiner, eurent des hémoptysies, des aspirations bronchiques et gastriques contenant des macrophages bourrés de fer, suggère que leur maladie était semblable ou identique à l'hémosidérose pulmonaire idiopathique.

Cependant tous les malades atteints d'hémosidérose pulmonaire idiopathique ne sont pas porteurs de précipitines. Peut-être que les quatre malades de Heiner constituent un groupe à part : ils ont des antécédents allergiques notables, fait inhabituel dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique.

Il est intéressant de noter que les sept malades porteurs d'un taux élevé de précipitines anti-lait sont tous des enfants ou de jeunes adultes, alors que les sujets atteints d'hémosidérose pulmonaire idiopathique sans précipitine étaient des enfants âgés ou des adultes.

...

Heiner pense que peut-être les symptômes sont induits dans l'enfance simplement parce que cette nourriture contient la principale source d'antigènes auxquels l'enfant se trouve exposé et qu'ensuite ce sont d'autres substances qui provoquent une sensibilisation de laquelle s'ensuivrait l'hémosidérose pulmonaire idiopathique.

L'allergie au lait de vache présente des degrés variés :

- elle se manifeste par un taux élevé de précipitines supérieur à 1/16 avec plus de 5 anticorps au lait de vache ; il y a alors toujours une symptomatologie bruyante.

- le taux de précipitines est inférieur à 1/16 (ou 1 à 5 anticorps au lait de vache). Certains de ces sujets sont asymptomatiques mais on trouve au moins une allergie au lait de vache dans l'enfance.

- il n'y a pas de précipitines au lait de vache. La majorité des sujets de ce groupe n'ont pas d'allergie au lait. Mais quelques-uns présentent des symptômes cliniques directement en relation avec une intolérance au lait et le régime sans lait les rend asymptomatiques.

On trouve des malades d'hémosidérose pulmonaire idiopathique dans les trois groupes. En raison du pronostic effroyable de la maladie et de la facilité de la suppression du lait de l'alimentation, il est légitime d'essayer une telle thérapeutique dans toute hémosidérose pulmonaire idiopathique.

C'est ce que nous avons fait dans notre cas. Mais plusieurs remarques s'imposent :

- il n'a pas pu être réalisé de dosage des précipitines anti-lait avant le début du régime d'omission alimentaire ;

...

CUPIC et al.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis
Tuberculoza 15 : 123-130, 1963

DELAGE J.M.
Essential pulmonary hemosiderosis. Report of a case
Acta. Med. Scand. 145 : 382-385, 1953

DENSON H.B.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis : an adult case with acute onset, short course and sudden, fatal outcome
Ann. int. Med. 53 : 579-585, 1960

DITTO Wr.
Idiopathic pulmonary siderosis without anemia. Report of two cases
Arch. Intern. Med. (Chicago) 114 : 490-493, 1964

DOERING P., GOTHE H.D.
Die idiopastische Lungenhämosiderose klinische Beobachtungen und radiologische Untersuchungen mit Eisen 59 bei einem 17 jährigen Patienten
Klin. Wschr. 35 : 1105-1112, 1957

DOERING P.
Die idiopatische Lungenhämosiderose
Ergebn. imn. Med. Kinderheilk. : 482-556, 1960

DOERING P.
Zur Klinik und Pathogenese den essentiellen Lungenhämosiderose
Beitr. Klin. Tuberk. 124 : 62-71, 1961

DRACO S.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis
Nurs. Times 59 : 1232-1233, 1963

EDGE J.R., WAIND A.P.B.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis in adult
Thorax 14 : 85-88, 1959

EMPARANZA C. et al.
Hemosidérose pulmonaire idiopathique
Rev. Chil. Pediat. 34 : 607-613, 1963

ERECINSKI K. von, WALCZYNSKI Z., SKARZYNSKA H., MAZUR E.
Zum Problem der idiopathischen Lungenhämosiderose bei Kindern
Praxis, Berne, 26 : 838-843, 1963

...

CHATGIDAKIS C.P.
Primary pulmonary haemosiderosis (Ceelen's disease). Report of forty-seven years old man
South-African J. Lab. Clin. Med., 1 : 166-177, 1955

CHERCHI A, NISSARDI G.P., ARESU G.
Studio della funzione respiratoria e dell'emodinamica del piccolo circolo in un caso di emosiderosi polmonare idiopatica
Rass. di Fisiop. Clin. e Terap. 12, 1142-1159, 1961

CHERNIAVSKAIA FP et al.
"On idiopathic pulmonary hemosiderosis in children"
VOP OKHR MATERIN DETS 8 : 89 1963

CLIFF J.M.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis
Brit. J. Radiol. 26 : 102-104, 1953

CLIFF J.M.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis
Brit. Med. J. Correspond. 1 : 1340, 1955

Clinical Pathological Conference
The children's hospital medical center, Boston Mass - Idiopathic pulmonary haemosiderosis
J. Pediatr. 59 : 616-624, 1961

COATES J.R., BELLAMY J.C.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis. A case report and discussion
Ann. Inter. Med., 1961, 55 : 672-678

COOPER A.S.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Report of a case in an adult treated with triamcinolone
New Engl. J. Med., 1960, 263 : 1100-1103

CORDEIRO M.
Un cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique guéri par splénecto
Helv. Paed. Acta. 7 : 501-507, 1952

CORRIDAN P.J., FITZPATRICK P.F., CURTIN M.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis
Brit. J. Tuberc. 46 : 228-230, 1952

COURT J.M.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis
Med. J. Aust. 49(1) : 856-858, 1962

...

CAVALIERI S., MARIOTTI M.
Studio di due casi di emosiderosi polmonare idiopatica (Malattia de Ceelen-Montaldo)
Min. Ped. Torino, 15 : 683-693, 1963

CAVALIERI S.
Desferrioxamina più corticosteroide in un caso di emosiderosi polmonare idiopatica
Fracastoro 56 : 389-403, 1963

CAVALIERI S. et Al.
"Transitory pulmonary hemosiderosis in measles"
Lattante 34 : 831-839, 1963

CAYROCHE P.
Thèse - Paris n° 633, 1964.

CAZZOLA R., DALLA VOLTA S.
Emosiderosi polmonare idiopatica - Studio clinico et fisiopatologico di un caso personale
Arch. Pat. Clin. Med. 36, :57, 1959

CAZZOLA R., BRANCHERI S.
Emosiderosi polmonare idiopatica - A decorso iperacuto
Friuli Med. 19 : 193-209, 1964

CEELEN W.
Die Kreislauftstoeremgen der Lungen. In : Henke-Lubarsch : Handbuch der speziellen pathologischen - Anatomie und Histologie
Vol. 3, p.20; Berlin 1931.

CHAPTAL J, JEAN R., PAGES A., BONNET H., NAVARRO M.
L'hémosidérose pulmonaire primitive de l'enfant. Etude clinique biologique, hémodynamique et anatomique - Echec de la corticothérapie pouisuivie pendant 18 mois.
Arch. Franc. Ped. 1960, 17 : 726-741

CHAPTAL J;, JEAN R., BONNET H,
Hémosidérose pulmonaire primitive
Med. Infant. 67 : 13-18, 1960

CHAROPOCOS S., GARGOULAS A., KOURI H.
L'hémosidérose pulmonaire idiopathique chez l'enfant
Arch. Franç. Ped. 19 : 617-619, 1962

...

BRUWER A.J.; KENNEDY R.L.J., EDWARDS J.E.
Recurrent pulmonary hemorrhage with hemosiderosis : so-called idiopathic pulmonary hemosiderosis
Amer. J. Roentgen 76 : 98-107, 1956

BUERGER L. et Al.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis with allergic pulmonary vasculitis
Thorax 19 : 311-315, 1964

BURCKHARDT D., VOGEL C.
Ein Beitrag zur idiopatische Lungenhämosiderose
Mschr. Kinderheilk 103 : 455-460, 1955

CAMPANACCI L.
L'anemia nell'emosiderosi polmonare idiopatica. Relievi eritrocinet compirti con l'ansilio del 51 G e del 59 Fe, e considerazioni fisiopatogenetiche
G. clin. Med. 42 : 1395-1412, 1961

CAMPBELL S, MACAFEE C.A.J.
A case of idiopathic pulmonary haemosiderosis with myocarditis
Arch. of dis. Child. 1959, 34 : 218-222

Case Records of the Massachusetts General Hospital
New England J. Med.
239 : 308-311, 1948

Case records of the Massachussets General Hospital
New England J. Med. 269, p. 261-268, 1963

CASTRO-FREIRE L., CORDEIRO M.
Valeur de la splénectomie dans l'hémosidérose idiopathique pulmonaire.
Revue portug. Pediatr. Pueric 18 : 298-308, 1955

CAULET T., BARRE Y., LESUEUR G., DIEBOLD J., LAVRILLIER A.
Hémosidérose pulmonaire idiopathique avec glomerulonéphrite (syndrome de Goodpasture)
Arch. Anat. Path. (Paris) 12 : 188-193, 1964

CAULET T. et coll.
Hemosideroses pulmonaires
Gaz. Med. France 71 : 3235-3244, 1964

...

BELFRAGE K.
Om den essentiella anämiserande formen av brun lunginduration
Nordisk Med. Stockholm 19, p.1302, 1943.

BLACHFORD RD.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis - Report of a case.
Guy Hosp. Rep. 103 : 26, 1954

BOLECEK O, BROZ O.
"Deux cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique".
Roohledy V. Tuberk Praha 21 : 188-194, 1961.

BONZANO L.
Su di un caso di emosiderosi polmonare idiopatica
Minerva Pediatrica Torino 11 : 1033-1036, 1959.

BOPP
Idiopatische Lungenhämosiderose bei einer Erwachsenen
Med Welt 24 : 1306-1308, 1963.

BORES J., DVORAK K.
Primary or idiopathic pulmonary hemosiderosis
Cesk - Rentgenol. 16 : 54-59, 1962.

BORSOS-NACHTNEBEL E.
Zur Pathologie der Lungenhemosiderose
Zeutr. d. Allg. Path. 79 : 174-175, 1942.

BOTTING A.J., BROWN A.L., DIVERTIE M.B.
The pulmonary lesion in a patient with Goodpasture's syndrome, as studied with the electron microscope
Amer. J. Clin. Path. 42 : 387-394, 1964

BOYD D.H.A.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis in adults and adolescents
Brit J. Dis. Chest. 53 : 41-51, 1959.

BRONSONS M.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis in adults. Report of a case and review of the litterature
Am. J. Roentgen. 1960, 83 : 260-273.

BROWNING JR., HOUGHTON JD.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis
Amer. J. Med. 20 : 374-382, 1956

...

BIBLIOGRAPHIE

APT L., POLLYCOVE M., MOSS J.F.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis. A study of the anemia and iron distribution using radioiron and radiochromium
J. of Clinic. Invest. 36 : 1150-1159, 1957

ARESU G.
L'emosiderosi polmonare idiopatica in adulto
G. Clin. Med. 42 : 730-745, 1961
ARESU G.
L'emosiderosi polmonare idiopatica in adulto
G. Clin. Med. 42 : 1490-1555, 1961

ARESU G, FRONGIAN, ROCCA ROSSETIS
Constatations bronchoscopiques et biopsiques dans un cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique
Les Bronches, 1961, 11, 507.

AZEN Ea et Al.
Prolonged survival in Goodpasture's syndrome
Arch-intern Med. (Chicago) 114 : 453-460, 1964.

BABA I., ROMAN O., BERNEVIC G.
"Considérations sur un cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique essentielle infantile à évolution algide".
Pediatria Bucaresti, 7 : 35-42, 1958

BARDIER A et coll.
Hémosidérose pulmonaire idiopathique - A propos de deux observations
Toulouse Med. 65 : 611-626, 1964.

BARLOW A.D.
Pulmonary hemosiderosis (case report).
Proc. Roy. Soc. Med. 39 : 131-132, 1946

BASSLER R.
Electronenmicroskopische Befunde bei essentieller Lungenhämosider
Frankf. Z. Path. 71 : 259-282, 1961

BASSLER R., ENICK B., SCHILLING F.
Klinische und elektronenoptische Untersuchungen bei essentieller Lungenhämosiderose
Klin Wschr 40 : 231-238, 1962

jusqu'à présent effroyable, dans la mesure où des anticorps anti-lait ont été trouvés dans le sérum de certains malades atteints d'hémosidérose pulmonaire idiopathique, et où un régime sans lait aurait fait disparaître leurs symptômes. Nous avons soumis notre malade à un tel régime sans que nous ayons la possibilité actuellement d'en apprécier utilement les effets.

Vu le Doyen

Georges BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris
Jean ROCHE

Vu le Président

M. JULIEN MARIE

2°) Le radiocardiogramme isotopique global était normal. Mais le radiocardiogramme sélectif droit a montré une augmentation considérable du temps d'épuration des compartiments pulmonaires lents, ceci malgré les résultats normaux des épreuves fonctionnelles respiratoires.

Contrairement aux trois autres observations d'hémosidérose pulmonaire idiopathique que nous avons pu consulter où ces examens ont été pratiqués, il n'y a pas d'effet shunt.

Ceci permet donc de conclure dans notre cas à l'atteinte du parenchyme pulmonaire mais sans effet de shunt artériocapillaire qui est peut-être secondaire aux lésions pulmonaires et à l'insuffisance respiratoire telle qu'elle existait dans les trois observations auxquelles nous avons fait allusion. Le radiocardiogramme ne semble pas pouvoir donner l'explication physiopathologique de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique.

3°) Les épreuves au radiofer et au radiochrome se sont révélées normales. Ceci en accord avec la majorité des résultats trouvés dans la littérature pendant les périodes de rémission.

4°) Sur le plan thérapeutique, l'administration de la desferrioxamine, chélateur spécifique du fer, fut un échec. La sidérurie provoquée par ce médicament est infime dans tous les cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique où il fut utilisé. En effet il est probable que les alvéoles malades étant incapables de déterger les foyers d'hémosidérose, leur seul mode de guérison possible serait la sclérose avec stagnation des macrophages et du fer.

Enfin si l'étiologie de cette maladie est encore mystérieuse, on peut formuler quelque espoir au sujet du pronostic

...

IV - CONCLUSION

Nous avons présenté un cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique qui a débuté par un syndrome anémique isolé, avec hyposidérémie et répondant bien au traitement martial pendant plus d'un an. Ce n'est qu'au bout de ce terme que le diagnostic dhémosidérose a pu être porté sur : l'apparition d'accès de toux spasmodique avec expectorations sanglantes ou rouillées et peu abondantes, sur l'existence d'images radiologiques réticulogranitées bilatérales, et sur la présence de sidérocytes dans le liquide d'aspiration gastrique. Le caractère idiopathique de cette affection a été confirmé par le cathétérisme cardiaque. Le caractère lent de l'évolution dans ce cas a permis de faire des explorations dont nous avons rapporté les résultats.

1°) L'examen anatomo-pathologique qui comportait un examen au microscope optique a montré des lésions capillaires minimes mais sans les tortuosités et les altérations élastiques décrites par Soergel, et sans lésions épithéliales desquamatives au niveau de l'alvéole.

L'examen au microscope électronique a peut-être porté sur une zone peu atteinte. En dehors de la surcharge en pigment ferrique il n'a pas décelé de lésion de la membrane basale. C'est également ce qu'a constaté Naccarato.

Par ailleurs les études électroniques faites par Bassler à propos d'un cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique et de Botting à propos d'un cas de syndrome de Goodpasture, montrent que, contrairement à l'opinion de Soergel, les lésions pulmonaires sont identiques : dans ces deux cas en effet il y avait une altération des membranes basales.

...

- notre cas a une évolutivité tellement lente qu'il faudrait de nombreuses années avant de pouvoir juger de l'efficacité réelle de cette attitude thérapeutique ;

- enfin et surtout ce garçon a eu en période d'omission de lait un petit accès de toux avec expectoration rouillée minime.

...

ESPINOZA J., SIMPFANDORFER F., HASBUN J.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis
Rev. Child. Ped., 29 : 20, 1958

EVEN P.
Hémosidérose pulmonaire idiopathique et syndromes analogues
Sem. Hop. Paris, 1963, 39-5, p. 225

FARRERAS VALENTI P. et Al.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis, little known etiology of chronic posthemorragic anemia
Med. Clin. (Barc) 41 : 435-442, 1963

FINK H.
Lung : essential pulmonary hemosiderosis (case report)
Bropklyn Hosp. J. 10 : 241, 1952

FLEISCHNER F.G., BERENBERG A.I.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis
Radiology 62 : 522-526, 1954

FLORIAN J.
Zur Klinik der idiopastichen Lungenhämosiderose der Erwachsenen
München Med. Wchnschr 98 : 1597-1600, 1956

FRICK P.G. von, BRUNNER H.E., GASSER C., HITZIG W.H.
Eisenstoff wechsel und Erythrocytenkinetik bei idiopathischer Lungenhämosiderose - Untersuchungen mit Fe 59 und Cr 51
Schweiz. Med. Wschr. 92 : 1307-1309, 1962

GALAS-ZGORZALEWICZ B., EZNA-SOLAWA M.
"Un cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique chez un garçon de 13 ans"
Pediatria Polska, Varsovie, 33 : 69-72, 1960

GALITSKII A.B., REVZIS M.G.
"Essential pulmonary hemosiderosis as a cause of pulmonary hemorrhage"
Kirurgiia (Moskva) 4 : 111-113, 1962

GAMBURG R1. et Al.
"A propos of the pathogenesis and therapy of idiopathic hemosiderosis of the lungs in children"
Vop. OKHR. Matern. Dets. 8 : 81-84, 1963

GARSCHE R.
Ueber eine besondere Form der Blutungsanämie in Kindesalter
Dtsche. Med. Rundschan, 2 : 381-384, 1948

...

GELLERSTDT N.
Ueber die "essentielle" anaemisierende Form der brawnen Lungeninduration
Acta. Path. Microb. Scand. 16 : 386, 1939

GELLIS S.S., REINHOLD J., GREEN S.
Use of aspiration lung puncture in diagnosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis
Amer. J. Dis. Child. 85 : 303-307, 1953

GLANZMANN E., WALTHARD B.
Idiopatische progressive braune Lungeninduration im Kindesalter
Monatschr. Kinderheilk. 88 : 1-45, 1941

GLUCK E.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Report of case with special regard to pathogenesis
Acta. Path. - Microbiol. Scandinav. 37 : 241-251, 1955

GODINA M, ROMAN S.
Emosiderosi polmonare idiopatica. Contributo casistico e considerazioni sui quadri radiologici
Chir. Pat. Sper. 8 : 1457, 1960.

GRILL C., SZOGI S., BOGREN H.
Fulminant idiopathic pulmonary hemosiderosis. Report of one case
Acta. Med. Scand. 1962, 171 : 329-334

GUREWICH V., THOMAS M.A.
Idiopathic pulmonary hemorrhage in pregancy. Report of a case suggesting early pulmonary hemosiderosis with clinical recovery after steroid therapy
New England. J. Med. 261 : 1154-1159, 1959

HALMAGYI D., FAZKAI B., SOEVENY E., WEBER A., CZIPOTT Z., KOVALS C. STEINER B.
Der kleine Kreislauf bei essentielle Lungenhämosiderose
Ztschr. f. Kreislaufforsch 45 : 40-47, 1956

HALVORSEN S.
Cortisone treatment of idiopathic pulmonary heamosiderosis
Acta. Padd. 45 : 139-146, 1956

HAMER N.A.J.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis in a young adult
Brit. Med. J. 1 : 1008-1009, 1955

...

HAMMOND D., CRANE J.
Sequestration of iron in the lungs in idiopathic pulmonary hemosiderosis
AMA. J. of Dis. of Child. Chicago, 96 : 503, 1958

HEINER D.C., SEARS S.W.
Chronic respiratory diseases associated with multiple circulating précipitins to cow's milk, presented at the annual meeting of the Society for Pediatric Research, May 1960;
Abstract and discussion in Amer. J. Dis. Child. 100 : 500-502, 1960

HEINER D.C., SEARS J.W., KNIKER W.T.
Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease
Am. J. Dis. Child. 103 : 634, 1962

HEILMEYER L., WOHLER F.
Erfahrung mit Desferrioxamin bei pathologischen Eisenablagerungen
Schwei. Med. Wochen, 92 : 1295-1306, 1962

HERZOG G.
Zum Wesen der Sogenannten idiopatischen Hemosiderosis Pulmonum
Ber. Oberh. Ges. Natur. Heilk, 27 :199-214, 1954

HINKLE N.H., HONG R., WEST C.D.
Identification of the antigen and symptomatology of children with precipitins to milk, presented at the annual scientific meeting of the Society for Pediatric Research in Atlantic City, May 4,1961
Abstract and discussion in Amer. J. Dis. Child, 102 : 449-452, 1961

HIRRLE
Uber sogenannte essentielle braune Lungeninduration
Frankfurt Z. Path. 63 : 329

HODSON C.J., FRANCE N.E., GORDON I.
Idiopathic juvenile pulmonary haemosiderosis
J. Fac. Radiol. 5 : 50-61, 1963

HOIGNE R. von, ZIMMERMAN H., BUERKI K.
Idiopatische Lungenhämosiderose - Metteilung dreier eigener Beobachtungen
Helv. Med. Acta. 29 : 622-628, 1962

HORACEK J., KUCHLER K.
"Hemosidérose pulmonaire idiopathique"
Rozhledy V. Tuberkulose Praha 21 : 195-199, 1961

...

HUKILL PB.
Experimental pulmonary hemosiderosis. The liability of pulmonary iron deposits
Lab. Investig. 12 : 577-585, 1963

HUTCHINSON H.E.
Essential pulmonary hemosiderosis. Report of a case with description of histologic findings
Glasgow Med. J. 35 : 217-223, 1954

INNIS M.D.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis. A case with atypical autopsy findings
Clin. reports of the Adelaïde Children's Hosp. 3 : 144-147, 1958

IRWIN J.M., SNOWDEN M.D.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Report of a case with apparent remission from cortisone
Am. J. Dis. Child. 93 : 182-187, 1957

IRWIN J.M.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis
Wisconsin Med. J. 63 : 301-306, 1964

IVANOW E.D.
Über die atiologie und Pathogenese der essentiellen Lungenhämosiderose
Folia-Haemat. Frankf. 2 : 111-138, 1958

JACOBSON L, PALMER PE.
Acute idiopathic pulmonary haemosiderosis
Cent. Afr. J. Med. 7 : 445-448, 1961

JELACIC O., RADOJICIC B., ANTIC M.
L'hémosidérose pulmonaire idiopathique
Le sang, 31 : 829-836, 1960

JEUNE M., VIALTEL M., CHARRATA, ROUCHON A., JACQUOT F
Hémosidérose pulmonaire idiopathique probable
Pédiatrie 1952, 7 : 1093-1100

JONGMANS H.
"Idiopathic hemosiderosis of the lung
Ned. Milit. Gennesk T. 15 : 76-93, 1962

...

JONES R.A.
Acute idiopathic pulmonary haemosiderosis
Proc. Roy. Soc. Med. 53 : 344, 1960

JONSSON B., VAHLQUIST B., AGNER K.
Essential pulmonary haemosiderosis
Blood, 6 : 665-671, 1951

JOSEPH R., JOB J.L., GENTIL C.
Hémosidérose pulmonaire idiopathique - une observation avec revue de la littérature
Arch. Franç. Pédiat. 14 : 36-70, 1957

JOSEPH R.
Hémosidérose pulmonaire idiopathique
Actualités pédiatriques - tome 3 - page 309, 1961

Karlish A.J.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis with unusual features
Proc. Roy. Soc. Med. 55 : 223-225, 1962

KARLISH A.J.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis
Lancet 1 : 1157-1158, 1963

KARLISH A.J. et Al.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis
Amer. Rev. Resp. Dis. 90 : 467-468, 1964

KLEINBAUM H.
Uber die essentielle Lungenhämosiderose
Arch. für Kinderheilk. 165 : 33-44, 1961

KNICHT V.
Recurrent pulmonary disease in a child.
Ann. Int. Med. 53,:556, 1960

KOHAN R., VARGAS L.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis
Rev. Child. Pediatr. 32 : 387-393, 1961

KOZLOWSKI K., GALAS-ZGORZALEWICZ G.
Idiopatische Lungenhämosiderose
Mschr. Kinderheilk 111 : 252-256, 1963.

...

LALLEMAND M., GRIMAUD C, PAYAN H., HEBREAD J.
Hémosidérose pulmonaire idiopathique de l'adulte
J. Franç. Med. Chir. thorac. 16 : 805-815, 1962

LAUNAY C., BACH C., THIRIEZ H., CAYROCHE P.
Hémosidérose pulmonaire idiopathique
Sem. Hop. Paris, 39-40 : 1799-1805, 1963

LESCHKE W.
Beitrag zur Pathogenese der essentiellen Lungenhämosiderose
Beitr. Path. Anat. 117 : 315-330, 1957

LESCHKE W., BECHTELSHEIMER H.
Zur Frage der essentiellen Lungenhämosiderose
Ver dtsch. Ges. Path, 44 : 241-244, 1960

LOFTUS L. et coll.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis and glomerulonephritis. Report of a case
Dis. Chest. 45 : 93-98, 1964

LONGUE R.E.
Contribution à l'étude de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique
Thèse Paris n° 94, 1959

LORINCSKI K. von
Beitrag zur essentiellen Lungenhämosiderose
Kinderstl. Praxis Leipzig, 26 : 540-546, 1958

LUTHER G.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis
Cincinnati J. Med. 30 : 546-549, 1949

MAC GREGOR C.S., JOHNSON R.S., TURK K.A.
Fatal nephritis complicating idiipathic pulmonary hemosiderosis in young adults
Thorax, 1960, 15 : 198-203

MACHNICK G. et al.
On the etiopathogenesis of Schonlein-Henoch disease and so-called essential pulmonary hemosiderosis
Z. Ges. Inn. Med. 19 : 778-785, 1964

MAC LETCHIE N.G.B., COLPITTS G.
Essential brown induration of the lungs
Canad. Med. Ass. J. 61 : 129-132, 1949

MAGAREY
Experimental pulmonary haemosiderosis
J. Path. Bact. 63 : 729, 1951

...

MALAKHOVSKII Iue.
"Essential pulmonary hemosiderosis under the mask of hemolytic anemia"
Probl. Gemat. 8 : 46-48, 1963

MANDERSON W.C.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis with report of a case in an adult
Glasgow Med. J. 35 : 19-24, 1954

MANIOS S.G., PANAGOU M.M.
"Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Report of a case"
Heller Iatr. 30 : 1043-1062, 1961

MANIOS S.G., PANAGOU M.M.
Traitement de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique (corticostéroïde et Ca disodium versenate)
Arch. Franç. Ped. 20 : 437-457, 1963

MARKS-ZAHRZEWSKA A., FOLTYN H.
"Hémosidérose pulmonaire idiopathique"
Pediatrica Polska 35 : 57-68, 1960

MARTY J., ROUX M., LAGARDE C., NICOLAS J.J., MOLLARET
Hémosidérose pulmonaire idiopathique
Press. Med. 65 : 1959-1961, 1957

MATZEL W.
Idiopastische Lungenhämosiderose bei einer Erwachsenen
Deutsche Med. Wchnschr. 82 : 2194-2196, 1957

MEISTER H.
On relations of diffuse intersticial fibrosis to idiopathic pulmonary siderosis
Zbl. Allg. Path. 105 : 74-84, 1963

MEYER K.
Ein Beitrag zur idiopastischen Lungenhämosiderose
Anzbl. Wchnschr 10 : 583-586, 1955

MONNET P., LARBRE F., VERNEY R., BESSET C.
Hémosidérose pulmonaire idiopathique avec importantes lésions myocardiques
Ped., Lyon, 16 : 194-198, 1961

...

MUNOZ A., PENROZ L;, IPINZA I., BARROS O.
Hemosiderosis Pulmonar Idiopatica
Pediatria Santiago Chile 3 : 163-167, 1960

NACCARATO R., ARESU G., SIRIGU F.
Reperti di microscopia elettronica nell'Emosiderosi polmonare idiopatica
Arch. Ital. Anat. Istol. Pat. 36 : 99-113, 1962

NANCEKIEVILL L.
Acute idiopathic pulmonary haemosiderosis
Brit. Med. J. 1 : 431-433, 1949

NEGOITA C. et Al.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis - an immuno-allergic disease
Med. Interna (Bucar) 15 : 1085-1089, 1963

NEIMANN N., PIERSON M., GENTIN G., DUPREZ A.
Hémosidérose pulmonaire idiopathique
Arch. Franç. Pédiatr. 21 : 541-550, 1964

NEZELOF C.
L'hémosidérose pulmonaire idiopathique
Suppl. Rev. Prat. 4: 153, 1951

NICKOL K.H.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis presenting with spontaneous pneumothorax
Tubercle 41 : 216-218, 1960

NIKIFOROVA N.I., MALKIMAN E.A.
"Hémosidérose essentielle des poumons chez une fillette de 6 ans"
Pediatria Moskva 38 : 63-66, 1960

NOVAKOVA G., CAP J.
"Hémosidérose pulmonaire essentielle chez un garçon de 4 ans $\frac{1}{2}$"
Ceskoslovenska Ped. Praha 15 : 715-719, 1960

OGNIBENE A.J., JOHNSON D.E.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis in adults - report of a case and review of litterature
Arch. Inter. Med. 111 : 503-510, 1963

OMODEI-ZORINI A., MARIANI B.
Emosiderosi polmonare idiopatica
Rev. Tuberc. App. Resp. 2 : 3, 1954

...

OUADAHI M.S.
A propos d'un cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique
Thèse Paris 1960, N° 888

PARIENTE R.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis
Sem. Hop. Paris 40 : 2682-2685, 1964

PECHET G.S., MAC DONALD R.A.
Idiopathic hemosiderosis - Relation to iodiopathic hemochromatosis
New Engl. J. Med. 267 : 6-10, 1962

PECENY A.
"Manifestations et formes atypiques de l'hémosidérose pulmonaire idiopathique chez l'adulte"
Acta Univ. Carol. (Med) Praha 9 : 657-664, 1963

PERUGINI S., ASCARI E., FONTANA G., STERNIERI E.
Su di un caso di emosiderosi idiopatica del polmone
Rec. Progr. Med. 18 : 570, 1962

PERUGINI S., ASCARI E.
Emosiderose polmonare idiopatica
Rec. Progr. Med. 33 : 311, 1962

PILCHER J.D., EITZEN O.E.
Pulmonary hemosiderosis in a six year old boy
Amer. J. Dis. Child. 67 : 387-392, 1944

PIOTROWSKI M.
"Hémosidérose pulmonaire idiopathique chez l'adulte"
Gruzlica 32 : 527-536, 1964

POLIVKA V., DELONG V.
"Hémosidérose pulmonaire idiopathique"
Ceskoslovenska Ped. Praha 13 : 422-425, 1958

PROPST A.
Morphologie une Pathogenese der essentiellen Lungenhämosiderose
Virchows Arch. Path. Anat. 326 : 633-663, 1955

QUENZER K.
Ein Beitrag zur idiopathischen Lungenhämosiderose
Kinderztl. Praxis. Leipzig 26 : 345-351, 1958

...

RENZI G., SEGA E.
Emosiderosi idiopatica polmonare - Contributo clinico ed anatomopatologico
Giorn. Ital. Patol. 5 : 104, 1958

REVOL L., BEL A., HOLLARD D., CROIZAT P.
Anémies hypochromes de l'adulte liées à certaines affections pulmonaires : l'hémosidérose pulmonaire idiopathique, le poumon mitral
Lyon médical 203 : 931-955, 1960

RUSSI S., WINGO C.F.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis
Amer. J. Path. 32 : 611, 1956

SACREZ R., MACKEN J., LEVY J.M., BURGHARD G., ALLIMANT H., SCHM... TARDIEU M.T.
Hémosidérose pulmonaire idiopathique
Arch. Franç. Ped. 20 : 285-297, 1963

SANDOE E.
Essential pulmonary haemosiderosis. An account of two cases. treated experimentally with ACTH
Danish Med. Bull. 1 : 175-179, 1954

SAVALIERI S., MARIOTTI M.
Studio di due casi di emosiderosi polmonare idiopatica
Minerva Pediatr. (Turin) 15 : 683-693, 1963

SCHAAR F.E., RIGLER L.G.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis - Essential brown induration o lung - Report of case and review of litterature
L ancet. 76 : 126-134, 1956

SCHOENIGER E.L., TUCKER A.S., BOLANDE R.P.
Idiopathic pulmonary hemorrhage with hemosiderosis and microcytic anemia
Radiology 70, 191-195, 1958

SCHULER D., FLESH I.
Ueber die Aetiologie une Pathogenese der essentiellen Lungenhämosiderose
Ann. Paediat. 185 : 96-110, 1955

...

SCHULER K.
Essential pulmonary hemosiderosis
Ann. Paed. Basel 192 : 107-125, 1959

SCOTT L.G.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis
Proc. Roy. Soc. Med. 43 : 240-242, 1950

SCURO L.A., BROCCIA G., BOBRILLA G., TAGLIAMONTE A.
Une nove prova per l'acertamento degli stati di siderosi : il test della Desferrioxamina, Rilievi preliminari
Policlinico (Prat) 71 : 1101-1113, 1964

SELANDER P.
Idiopatische Lungenhämosiderose
Acta Paed. 31 : 286-299, 1943

SIMON A., OPRISESCU E., BARABAS G., ILEA I.
Hemosideroza pulmonara essentiale
Pediatria Bucaresti 8 : 537-544, 1959

SINAPIUS D.
Essentielle Lungenhämosiderose mit extrapulmonalen Gefässveränderungen
Frankfurt Z. Path. 70 : 389-397, 1960

SKOGRAND A., MYRHE E.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis ; post mortem examination of two cases
Acta Path. Microbiol. Scand. 40 : 97-104, 1957

SMALZ von H.
Zur Therapie der idiopatischen Lungenhämosiderose
Mschr. Kinderheilk. 112 : 21-25, 1964

SMITH W., FIENBERG R.
Early non recurrent idiopathic pulmonary siderosis in an adult
New Engl. J. Med. 259 :808, 1958

SOERGEL K.H.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis - Review and Report of two cases
Pediatrics, 19 : 1101-1108, 1957

SOERGEL K.H., SOMMER S.C.
The alveolar epithelial lesion of idiopathic pulmonary hemosiderosis
Ann. Rev. Resp. Dis. 85 :540-552, 1962

...

SOERGEL K.H., SOMMERS S.C.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes
Amer. J. Med. 32, 499, 1962

SOLTI F. et al.
Arteriovenous pulmonary shunt and essential pulmonary hemosiderosis in adults
Z. Ges. Inn. Med. 19 : 602-604, 1964

SORIANO M., NOGUES P.
Hemosiderosis pulmonar idiopatica. Presentacion de un caso en que se asocian importantes manifestaciones extrapulmonares del tipo de la poliarteritis thrombosante
Med. Clin. Barcelone 38 : 9-27, 1962

SOSSAI M.
Emosiderosi idiopatica polmonare in adulto
Quad. Radiol. 23 : 429, 1958

SPRECACE G.A.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis, personal experience with six adults treated within a ten-month period, and review of the litterature
Amer. Rev. Resp. Dis. 80 : 330-337, 1963

STADLER G., BODIS I.
Idiopatische Lungenhämosiderose in Kleinkindersalter : remission unter einer hochdosierten intermittierenden Prednisolon Behandlung
Schweiz. Med. Wschr. 89 : 255-259, 1959

STEINER B.
Essential pulmonary haemosiderosis as an immuno haematological problem
Arch. Dis. Child. 29 : 391-397, 1954

STEINER B.
The value of splenectomy in the treatment of essential pulmonary haemosiderosis
Acta Med. Acad. Scient. Hung. 14 : 211-226, 1959

STEINER B.
Vues nouvelles sur la pathogénèse et le traitement des hémosidéroses pulmonaires essentielles
4ème congrès d'allergologie, 1961

...

STEINER B.
Ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) in treatment of essential pulmonary haemosiderosis
Helv. Paed. Acta, 16 : 97-103, 1961

STEINER B.
Immuno allergic hemmorrhage
Orv. Hetil 103 : 721-726, 1962

STEINER B.
Immuno allergic pulmonary hemorrhage
Acta Paediat. Acad. Sci. Hung 3 : 253-269, 1962

STEINER B. et Al.
Immuno allergic pulmonary haemorrage treated with Imuran (Preliminary report)
Orv. Hetil. 105 : 2522-2524, 1964

SVIERENGA J.
Hémosidérose pulmonaire idiopathique chez l'adulte
J. Franç. Med. Chic. Thorac. 18 : 5-17, 1964

TAIT G.B., SORRIDAN M.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis
Thorax 7 : 302-304, 1952

TEYEMA W.K., VAN HATTEN A.
Idiopatische pulmonaire haemosiderosis
Maandschrift voor Kindergenceskunde Leiden 26 : 166-171, 1958

TOSCANO F., PEDRINAZZI R.C.
L'emosiderosi pulmonare idiopatica
Minerva Pediatrica 42 : 1163, 1957

TOSCANO F., PEDRINAZZI R.C.
L'emosiderosi polmonare idiopatica
Aggionamento Pediatrico - Roma, 9 : 537-550, 1958

TOUSSAINT ARAGON E., HEREDIA GARCIA H.
Hemosiderosis pulmonar idiopatica. Revision de 8 casos
Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 20 : 123-141, 1963

VASSENA E., LAMASTRA Z., PALMINIELLO A.
Su un caso di emosiderosi polmonare idiopatica
Acta Paed. Latina Reggio 15 : 399-419, 1962

...

VERA M., FAIVOVICH A., REID A.
Hemosiderosis pulmonar idiopatica
Rev. Med. de Chile 86 : 598-602, 1958

VERNEJOUL P. de, DELALOYE B., KELLERSHOHN C.
La radiocardiographie - Principes et techniques
Presse Med. 67 : 67-69, 1962

VERNEJOUL P. de, GREGORIO V.D., KELLERSHOHN C.
Utilisation du krypton 85 pour l'étude des compartiments pulmonaires et des shunts artérioveineux de la petite circulation par radiocardiographie.
Symposium international de Bad-Gastein (Autriche, 8-12 janvier 1962) in "Radioaktive isotope in klinik und forschung" band 5 édité par K. Fellinger et R. Höfer (Munich, 1963, Urban et Schwarzenberg,ed;)

VERNEJOUL P. de, DELALOYE B., GREGORIO V.D., KELLERSHOHN C.
Mesure du débit cardiaque et des volumes ventriculaires par radiocardiographie
Revue française d'études cliniques et biologiques IX :693-715, 1964

VERNEJOUL P. de, KELLERSHOHN C.
Considérations préliminaires sur l'étude expérimentale de la composante périodique du radiocardiogramme
Application à la détermination des volumes ventriculaires
Symposium international de Bad-Gastein (Autriche, 8-11 janvier 1964) in "Radioaktive Isotope in klinik und forschung" Band 6, édité par K. Fellinger et R. Höfer (Munich, 1964, Urban et Schwarzenberg,ed.)

VRIES Si de et Al.
Treatment with iron loading with Desferrioxamine
Nederl. T.Genesk. 107 : 1796-1800, 1963

WAGNER K.
Isolierte progrediente Lungenhämosiderose. Beitrag zue Differential Diagnose hypochromer Anämien
Medizinische 3 : 117-118, 1955

WALTON M., WILLIAMS A.A.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Report of case in adult
Brit. Med. J. 2 : 390-391, 1951

WEINGAERTNER L.
Zur Frage der idiopasthischen Lungenhämosiderose, unter besonderer Bezuechsichtigung rentgenologischer Veraenderungen
Fortschr. Geb. Roentg. 87 : 482-487, 1957

...

WEIPPL G. WOLF M.G.
Das Krankheitsbild der idiopatischen Lungenhämosiderose
Neue. Oster. Zeit. F. Kinderheilk, Wien, 3 : 327-348, 1958

WIESMANN W., WOLVINS D., VERLOOP M.C.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis
Acta Med. Scand. 146 : 341-345, 1953

WIGOD M.
Idiopathic pulmonary hemosiderosis - Report of case in early childhood with severe anemia
New Eng. J. Med. 253 : 413-416, 1955

WISSLER H.
Idiopatischen Lungenhämosiderose
Ann. Paed. Basel. 169 : 223-224, 1947

WILSON J.F., HEINER D.C., LAHEY M.E.
Studies on iron metabolism. I - Evidence of gastro-intestinal dysfunction in infants with iron deficiency anemia : a preliminar report
J. Pediat. 60 : 787-800, 1962

WOHLER von F.
Die Therapie der Hämochromatose
Med. Klin. 57 : 1370-1376, 1962

WYLLIE W.G., SHELDON W., BODIAN M., BARLOW A.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis (essential browwn induration of the lungs)
Quart. J. Med. 17: 25, 1948

WYNN-WILLIAMS N., YOUNG R.D.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis in adult
Thorax 11 : 101-104, 1956

YETTRA M., GOLDENBERG E., WIENER H.
Idiopathic pulmonary haemosiderosis
California Med. 93 : 330-336, 1960

ZOLLINGER H.V., HEGGLIN R.
Die idiopatischen Lungenhämosiderose als pulmonale Form der Purpura Schönlein-Henoch
Schweiz. Med. Wschr. 88 : 439, 1958.

...

ZOLLINGER H.V.
Zwei Beobachtungen von alter inaktiver idiopatischer Lungenhämosiderose
Path. Microbiol. Basel, 23 : 212-216, 1960

ZSCHIESCHE W.
Histochemische Untersuchungen der alastischen Fasern bei essentieller Lungenhämosiderose
Acta Histachem. Iena, 11 : 78-84, 1961.